

Thesis

WÜRZBURG

1917

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. P. R. Seeliger

Folgezustände am kindlichen Gebiß nach Tetracyclintherapie
während der Schwangerschaft
aufgezeigt anhand von Listeriose-Fällen

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerda Rondé
aus Görlitz

Würzburg 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. P. R. Seeliger

Folgezustände am kindlichen Gebiß nach Tetracyclintherapie
während der Schwangerschaft
aufgezeigt anhand von Listeriose-Fällen

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Gerda Rondé
aus Görlitz

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. H. Seeliger

Korreferent: Professor Dr. R. Naujoks

Tag der Promotion : **6. 7. 01**

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	4
C. Ergebnisse	6
I. Tetracyclin-Behandlung der Mutter	6
II. Befunde am kindlichen Gebiß	12
D. Diskussion	18
E. Zusammenfassung	45
F. Anhang (Tabellen)	46
G. Literaturverzeichnis	I-VIII



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0120

A. EINLEITUNG

Infektionen durch Listeria monocytogenes sind während des vergangenen Jahrzehnts in steigendem Maße erkannt worden (SEELIGER 1958, 1961). In der Bundesrepublik Deutschland wurden trotz eines weitgehend unklaren Infektionsmodus und trotz erheblicher Schwierigkeiten bei der Diagnose bisher an die 1000 Fälle dieser Zooanthropnose verifiziert (SEELIGER 1964); ein Mehrfaches wurde durch serologische Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Dabei sind die Neugeborenen sowohl zahlenmäßig als auch in der Intensität des Krankheitsbildes besonders stark betroffen. Diese Tatsache führte zu einer stärkeren Überwachung der Schwangeren mit entsprechender Geburtenanamnese. Infolge dieser Untersuchungen wurde in zunehmendem Maße Schwangeren-Listeriose diagnostiziert. Heute zählt diese Erkrankung neben Lues und Toxoplasmose zu den folgenschwersten Infektionen in der Gravidität. Die Diagnose ist aber dadurch erschwert, daß das klinische Bild oft sehr unspezifisch bzw. inapparent ist (POTEL 1952, 1953; ALEX und POTEL 1953, 1956; DETMOLD und GIRGENSOHN 1954). Die Symptome sind flüchtig und vieldeutig und ähneln häufig einer grippalen Infektion. In vielen Fällen heilt sie nach Beendigung der Schwangerschaft spontan aus, so daß später gesunde Kinder geboren werden. Andererseits mehrten sich Befunde, die einen Zusammenhang zwischen gehäuftem Fehlgeburten und einer möglicherweise endogenen Listeria-Infektion wahrscheinlich machen (ROST, PAUL und SEELIGER 1958; SEELIGER 1961; ROST 1962; SEELIGER 1963; SEELIGER, WINKHAUS, ANDRIES und VIEBAHN 1965). Da die Listerien diaplacentar übertragen werden (ERDMANN 1957) und zudem eine Infektion sub partum möglich ist (KRÄUBIG und RISTEDT 1964), ist das Leben der Frucht bei bestehender mütterlicher Listeriose bedroht: Totgeburten und Aborte sind häufig (HAGEMANN und SIMON 1953). Die Neugeborenen-Listeriose ist bei unbehandelter Infektion der Mutter nach wie vor mit einer Letalität von 95 % belastet (SEELIGER 1961; 1964). Daher ist bei Listeriose der

Mutter bzw. bei begründetem Verdacht auf eine Listeriose auf Grund serologischer Befunde und vorangegangener Aborte während einer erneuten Gravidität eine gezielte Therapie indiziert. Durch Gaben von Antibiotika, insbesondere aus der Tetracyclinreihe (ROST, PAUL und SEELIGER 1958; LANGER 1959; SEELIGER 1961; ROST 1962; KRÄUBIG und RISTEDT 1964) in Kombination mit Sulfonamiden unter Ausnutzung der additiven Wirkung konnten sowohl als Prophylaxe (RHEINHARDT und SCHABINSKI 1963) in der Schwangerschaft als auch zur Therapie mütterlicher oder rechtzeitig erkannter kindlicher Listeriosen bemerkenswerte Erfolge erzielt werden. Um Rezidive zu vermeiden, werden Sicherheitskuren durchgeführt, zumal der Tierversuch gezeigt hat, daß bei etwa 20 % der Tiere mit chronisch-latenter Listeriose eine zweite Behandlung nötig war (SEELIGER, PLAB und SULZBACHER 1960). 1954 empfahlen LINZENMEIER und SEELIGER nach experimentellen Untersuchungen ebenso wie ORTEL (1955) Tetracyclinpräparate als besonders geeignetes Listeriose-Therapeutikum. In-vitro-Untersuchungen über die Empfindlichkeit von 250 frisch isolierten Listeria-Stämmen haben ergeben, daß kein Stamm gegen Streptomycin, Chloramphenicol, Erythromycin und Tetracyclin primär resistent war (HOLL und SEELIGER 1962). Doch scheidet Streptomycin wegen rascher Resistenzentwicklung und seiner toxischen, z. T. irreversiblen Wirkungen auf den N. stato-acusticus als empfehlenswertes Listeriose-Therapeutikum aus (COHLAN 1962; s. a. KUEMMERLE u. a. 1960). Auch gegen Chloramphenicol-Gaben beim Neugeborenen und während der Schwangerschaft bestehen Bedenken wegen der möglichen Schädigung des hämatopoetischen Systems und des auftretenden Gray-Syndroms (LEWIS u. a. 1952; SUTHERLAND 1961; ACKER und SCHREIER 1962; KÄHLER 1962; vgl. auch KUEMMERLE u. a. 1960). Deshalb sind die Tetracycline und vielleicht auch das bisher wenig verabfolgte Erythromycin als Mittel der Wahl anzusehen (POHLMANN und BOESE 1954; NYSTRÖM und KARLSSON 1961; SEELIGER 1961; ERDMANN 1963). Aber auch die Antibiotika der Tetracyclinreihe haben gelegentlich uner-

wünschte Nebenwirkungen gezeigt, die glücklicherweise nur vereinzelt auftraten. Unter den primär bedingten Nebenwirkungen wird z.B. für allergische Zustände eine Häufigkeit von nur 2 - 4 % genannt (WALTER und HEILMEYER 1954). Vonseiten der Haut treten nur selten Exantheme verschiedenster Art auf (PECK und FELDMAN 1950). Bei oraler Applikation sind Bilder von Glossitis, Schwarzer Haarzunge, Pharyngitis bis zur schweren Colitis pseudomembranacea beschrieben worden, die z. T. auch durch Vitamin-B-Mangel bewirkt werden können (JUSTIN-BESANCON u. a. 1957). Als Reaktionen des Gastrointestinal-Traktes werden bei etwa 10 - 30 % Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit angegeben (WALTER und HEILMEYER 1954; KUEMMERLE u. a. 1960). Und BEVELANDER, NAKAHARA und ROLLE beschrieben 1959 einen Wachstumsstopp, der nach Absetzen des Präparates später rasch durch einen Wachstumsschub ausgeglichen wird (WALTER und HEILMEYER 1954; BEVELANDER 1963). Gelegentlich sind auch Leberschäden durch Tetracycline diskutiert worden (SPITZY 1962; DAWLING und LEPPER 1964). Andere Nebenwirkungen sind auf die Störung der Darmflora mit gelegentlich folgenden pilzbedingten Entzündungen (Soormykose) und Beeinträchtigung der Vitamin-B- und Vitamin-K-Synthese zurückzuführen (WALTER und HEILMEYER 1954; JUSTIN-BESANCON u. a. 1957; SPITZY 1962).

Sehr viel häufiger traten Nebenwirkungen bei Kindern auf, denen postnatal, zum Teil über längere Zeit, Tetracyclin verordnet wurde. Die Autoren beschrieben bei solchen Kindern gelbe und braune Verfärbung der Zähne mit oder ohne Schmelzhypoplasien und z. T. verstärkter Karieshäufigkeit (SCHWACHMANN 1956; WALLMAN und HILTON 1962; DAVIES 1962; KIENITZ 1963; KEIL 1965; KVAAL 1965).

Da die Tetracycline nicht nur zur Therapie der manifesten Listeriose der Neugeborenen, sondern auch bei Verdacht auf eine Listeria-Infektion der Schwangeren verabfolgt werden, erscheint es von Interesse, die Folgen solcher Maßnahmen am kindlichen Gebiß zu untersuchen.

In diesem Zusammenhang ist zu fragen, welche Veränderungen am kindlichen Gebiß nach einer solchen Listeriose-Therapie bzw.

-Prophylaxe auftraten, ob trotz der Veränderungen eine Tetracyclin-Behandlung in graviditate vertretbar ist, und ob Möglichkeiten der Vermeidung dieser unerwünschten Nebenwirkungen bestehen.

B. MATERIAL UND METHODIK

Alle zur Untersuchung herangezogenen Fälle entstammen dem Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Bonn. Zur Auswertung standen die Jahrgänge 1957 - 1963 (1. Quartal) zur Verfügung. In dieser Zeit wurden dort 23 lebensfrische Kinder von Müttern geboren, die wegen begründetem Verdacht auf eine Schwangeren-Listeriose mit Tetracyclinen behandelt worden waren. 21 dieser Kinder konnten ermittelt werden. 1 Kind hält sich inzwischen nicht mehr in der Bundesrepublik Deutschland auf, 1 weiteres Kind ist an den Folgen einer Leukämie gestorben.

Die Daten über die Tetracyclin-Behandlung der Mütter wurden den geburtshilflichen Krankenblättern entnommen. Auswahlkriterien waren: Listeriosevermerke, Hinweise auf Schwangerschafts-Komplikationen und Angaben über wiederholt aufgetretene Fehlgeburten. Gegebenenfalls wurden Präparat, Zeitpunkt und Dosierung ermittelt. Zusätzlich wurden die Unterlagen der ambulanten Behandlung herangezogen. Gleichzeitig wurde notiert, welche Medikamente außer den Tetracyclinen verabreicht wurden. Mit den ebenfalls diesen Blättern entnommenen Daten über Geburtsgewicht und Länge ist die Unterscheidung von normalen und frühgeborenen Kindern möglich.

Bei der Untersuchung wurde besonders berücksichtigt, ob außer Kinderkrankheiten sonstige Erkrankungen aufgetreten waren und ob über längere

Zeit Medikamente verabreicht worden sind. Dadurch sollten Verfärbungen ausgeschieden werden, die durch einen Kernikterus bedingt oder die durch Tetracyclin-Gaben in den ersten Lebenswochen provoziert worden waren.

Bei der intraoralen Befunderhebung wurde zunächst der Status des Gebisses aufgenommen. Gingivaveränderungen, Stellungsanomalien, Füllungen und klinisch sichtbare kariöse Defekte wurden registriert. In Anlehnung an beschriebene Verfärbungen wurde folgende Farbskala angewandt:

grau-braun / gelb / grau-gelb / gelblich-braun / grau

Innerhalb dieser Werte werden Abstufungen in der Intensität mit "leicht" bzw. "intensiv" angegeben.

Im Abstand von einem Jahr wurde eine weitere Kontrolle zur Erfassung des vollen Milchgebisses bei Kleinkindern mit Befund bei der ersten Untersuchung vorgenommen. Bei älteren Kindern ergab sich dadurch die Möglichkeit, das Gebiß beim Eintritt der zweiten Dentition zu untersuchen. Zudem konnten einige Patienten, die anfangs nicht auffindbar waren, nach zum Teil langwierigen Nachforschungen ebenfalls untersucht werden. Bei den Patienten, die bis dahin nicht erfaßt werden konnten, wurde ein Hausbesuch gemacht. Die durch diese äußeren Voraussetzungen gegebenen unterschiedlichen Bedingungen ließen eine näher differenzierte Untersuchung wie etwa eine Betrachtung im UV-Licht nicht zu. Die Befunde wurden bei Tageslicht erhoben.

C. ERGEBNISSE

Im folgenden sollen die kasuistischen Beiträge gegeben werden. Es wurden die Angaben über die Tetracyclin-Behandlung der Mütter zusammengetragen. Des weiteren werden die Befunde am kindlichen Gebiß dargelegt. Dieses Material erbrachte eine Einteilung in zwei Gruppen:

Die Gruppe a umfaßt Fälle, bei denen keine bzw. unwesentliche Befunde am kindlichen Gebiß festgestellt wurden. Die Gruppe b faßt Fälle mit leichten (1-6) und schweren Veränderungen (7-13) zusammen. Aus sachlichen Gründen sind zunächst die Angaben über die Tetracyclin-Behandlungen der Mütter in entsprechender Reihenfolge aufgeführt.

I. TETRACYCLIN-BEHANDLUNG DER MÜTTER

- a 1. Die Patientin M.B., 33 Jahre, unterzog sich nach einer Laborinfektion in mens III einer Kur mit Achromycin^(R), von dem an 3 Tagen je 2 g und an weiteren 4 Tagen je 1 g verabreicht wurden. Am Ende von mens VIII wurde 8 Tage Mysteclin-V^(R) genommen. Während der ersten 3 Tage betrug die Dosis 2 g und an den letzten 5 Tagen jeweils 1 g. In mens IX erfolgte eine dritte Kur, zu der aber Erythromycin^(R) verwandt wurde, und zwar in der gleichen Dosis wie vorher das Mysteclin-V^(R). Insgesamt sind 21 g Tetracyclin verabreicht worden. Anschließend wurde 7 Tage lang je 6 g Supronal^(R) i. v. gegeben. Die Behandlung erfolgte ambulant.
2. Die Patientin A. E. ist mit 31 Jahren nach vier Fehlgeburten wegen Schwangerschaftslisteriose behandelt worden. Sie bekam am Beginn von mens II ambulant 8 g Aureomycin^(R) und bei der zweiten Kur gegen Ende von mens II stationär 6 g Achromycin^(R). Die dritte Kur lag in mens V/VI. Sie wurde ambulant mit Achromycin^(R) durchgeführt. Genauere Angaben über die Dosis lagen nicht vor. Die erste und dritte Kur wurde mit Supronal^(R), die zweite mit Lutocyclin kombiniert.

3. Die 29-jährige Frau J. E. unterzog sich nach zwei Fröhntodesfällen bei Rh-Incompatibilität ohne Antikörperbildung prophylaktisch zwei stationären Kuren, und zwar wegen vermuteter Listeriose und Toxoplasmose. Die erste lag in mens III und wurde 7 Tage mit 1 g Tetracyclin täglich durchgeführt. Die zweite Kur erfolgte während mens V. Frau E. erhielt 7 Tage lang 1 g Achromycin^(R). Insgesamt wurden also in mens III und mens V 14 g Tetracyclin genommen. Beide Male wurde die Kur über weitere 7 Tage mit Supronal^(R) fortgesetzt. Außerdem wurde Daraprim^(R) verabreicht.
4. Bei der 31-jährigen Frau F. H. wurde bei gesicherter Listeriose nach Anencephalus bei erneuter Gravidität in mens VII/VIII eine 7-tägige stationäre Kur mit Achromycin^(R) vorgenommen. Die Tagesdosis betrug 1 g. Im Anschluß wurden 7 Tage lang täglich 6 g Solu-Supronal gegeben, insgesamt also 42 g.
5. Die 26-jährige Frau S. K. unterzog sich nach vorhergegangener Fehlgeburt bei erneuter Gravidität in mens II einer stationären Kur, die mit Achromycin^(R) begonnen wurde; und zwar erhielt sie am ersten Tag 0,5 g, am zweiten 2 g. Da die Patientin das Präparat schlecht vertrug, ging man auf Supramycin^(R) über, das während der folgenden 5 Tage verabreicht wurde und gut vertragen wurde. Täglich wurden 2 x 2 Supramycin-Kapseln genommen, das sind insgesamt 5 g Supramycin^(R). Damit beträgt die verabfolgte Gesamtmenge an Tetracyclin 7,5 g. Anschließend wurde 5 Tage lang Durenat^(R) verordnet.
6. Die Patientin H. K., 32 Jahre, ist nach drei Fehlgeburten bei erneuter Schwangerschaft in mens IV wegen eines positiven Listeriose-Titers mit Supramycin^(R) ambulant behandelt worden. Dabei wurden an 2 Tagen 8 Kapseln zu 0,25 g und an den folgenden Tagen je 6 Kapseln eingenommen. Da anschließend der Titer absank, und während der Kur Magenschmerzen und Übelkeit aufgetreten waren, wurde die Therapie unterbrochen. Die Patientin hat also insgesamt 8,5 g Supramycin^(R) in mens IV bekommen. In der darauffolgenden Woche ist täglich 1 Ampulle Supronal^(R) injiziert worden.

7. Frau M. M. ist im Alter von 32 Jahren nach vorangegangener Fehlgeburt wegen einer Listeriose in der Gravidität in mens VI 8 Tage lang ambulant mit Achromycin^(R) behandelt worden. Die Patientin erhielt täglich 1 g des Medikaments. An die Kur schloß sich die 7-tägige Behandlung mit Solu-Supronal an. Während der Schwangerschaft nahm die Patientin außerdem häufig Kalktabletten.
8. Frau L. S. ist im Alter von 29 Jahren, nachdem sie vier Fehlgeburten gehabt hatte, wegen Listeriose bei erneuter Schwangerschaft zweimal mit Achromycin^(R) behandelt worden. Die erste Kur wurde in mens III für eine Dauer von 6 Tagen mit 1 g täglich durchgeführt. Die zweite Behandlung lag in mens V. Dabei wurden am ersten Tag 0,5 g Achromycin^(R) verabreicht und an den folgenden 7 Tagen jeweils 1 g täglich. Insgesamt hat die Patientin damit 13,5 g erhalten. Die Behandlung wurde über 7 Tage mit 6 g Solu-Supronal täglich fortgesetzt. Außerdem hat die Patientin während dieser Schwangerschaft Supracillin^(R) bekommen.
- b 1. Bei der 24-jährigen Patientin J. D. wurde wegen Listeriose in mens VII, VIII, IX je eine Behandlung mit Achromycin^(R) durchgeführt, wobei an 4 Tagen täglich 1 g verabfolgt wurde. Die Patientin wurde nicht stationär behandelt. Während dieser Schwangerschaft hat sie häufig Kalktabletten genommen.
2. Frau A. K., 32 Jahre, ist wegen einer gesicherten Listeriose in mens IV stationär behandelt worden. Sie erhielt innerhalb 7 Tagen 12 g Achromycin^(R). Die Kur wurde in Kombination mit Solu-Supronal i. v. durchgeführt. Die Dosis betrug 6 g täglich und wurde 7 Tage lang verabreicht. Nach Angaben der Patientin seien noch zwei ambulante Kuren angeschlossen worden, über die Näheres nicht zu erfahren war.
3. In der Listeriose-Anamnese der Frau R. M. traten zwei Fehlgeburten auf, und zwar in mens III und IV. Später kam es nach erfolgreicher Tetracyclin-Therapie in graviditates zur Geburt eines lebens-

frischen Kindes.

Bei einer neuen Schwangerschaft wurde wegen eines starken Titeranstigs in mens IX eine 16-tägige Behandlung mit Supramycin ^(R) durchgeführt. 8 Tage lang wurde täglich 1 g gegeben, an den folgenden 8 Tagen wurde eine Dosis von 0,5 g täglich verabreicht. Ein Sulfonamid wird in den Angaben nicht aufgeführt.

4. Die 32-jährige Patientin R. M. hatte vor ihrer Behandlung 2 Fehlgeburten, und zwar in mens III und in mens IV. Bei erhöhtem Listeriose-Titer wurde bei Eintritt einer neuen Schwangerschaft in mens III stationär eine Kur durchgeführt, in der nach anfänglichen Lutocyclin-Gaben 7 Tage lang 1 g Achromycin ^(R) täglich und anschließend insgesamt 42 g - 7 x täglich 6 g - Solu-Supronal gegeben wurden. Dabei trat Brechreiz auf. Die Patientin wurde in mens V erneut eingeliefert, diesmal wegen eines abortus incipiens. Die Listeriose-Titer waren wieder angestiegen. Die Behandlung wurde mit 25 Kapseln Achromycin ^(R), also insgesamt 6,25 g, durchgeführt. In den folgenden Tagen wurden 10 Kapseln Lederkyn ^(R) genommen (5 g). Da die Patientin stark geschwächt war, wurde die Therapie abgebrochen, obwohl sich später ein neuer Titeranstieg einstellte.
5. Frau M. St. hat im Alter von 25 Jahren bei Verdacht auf Listeriose in mens IX 5 Tage lang 3 x 0,25 g Achromycin ^(R) täglich bekommen. Insgesamt wurden damit 3,75 g verabreicht. Außerdem sind während der Gravidität Kalktabletten genommen worden.
6. Die sonst angeblich gesunde Frau R. W. hatte innerhalb von 3 Jahren 4 Fehlgeburten. Bei der letzten wurde eine Listeriose diagnostiziert. Im Alter von 29 Jahren wurde, da eine neue Schwangerschaft eingetreten war, in mens III eine Kur mit Aureomycin ^(R) durchgeführt. Weitere Angaben zu dieser Behandlung liegen nicht vor. Die Patientin hatte außerdem während der Gravidität ein Kalkpräparat genommen.
7. Die Patientin A. F. wurde im Alter von 27 Jahren wegen eines Listeriose-Titeranstiegs während einer Gravidität behandelt. In der

Anamnese wurde eine frühere Geburt angegeben. Das Kind sei kurze Zeit nach der Geburt ad exitum gekommen. Als Ursache wird Übertragung angegeben. Frau F. wurde in mens IV/V 8 Tage lang ambulant mit Achromycin^(R) behandelt. Anschließend wurde Lederkyn^(R) gegeben. Genauere Angaben sind nicht vorhanden.

8. Die Patientin A. L. hat, nachdem ein Kind 7 Tage post partum und ein zweites Kind 3 Wochen nach der Geburt gestorben waren, im Alter von 32 Jahren wegen erneuter Schwangerschaft bei vermuteter Listeriose in mens IX eine stationäre Kur mit 7 x 1 g Achromycin^(R) täglich gemacht. Frau L. gab an, auch in mens IV ambulant schon wegen Listeriose behandelt worden zu sein. Hierüber liegen allerdings weder Notizen im Krankenblatt noch Berichte vom Hausarzt vor. Außer Kalktabletten und den bei der Kur verwandten Medikamenten - sie wurden 7 Tage lang in Kombination mit 2 x 3 g Solu-Supronal i. v. täglich durchgeführt - hat die Patientin während dieser Schwangerschaft angeblich keine Medikamente genommen.
9. Die 22-jährige Patientin U. R. machte wegen gesicherter Listeriose bei Gravidität drei Kuren: Die erste Kur wurde in mens V mit Tetracyclin-Kapseln durchgeführt. Bei einer Dosis von 0,5 g pro Tag wurden innerhalb von 8 Tagen 4 g verabfolgt. In mens VIII wurden am ersten Tag einer weiteren Kur 0,25 g, an den folgenden 7 Tagen je 1 g Achromycin^(R) täglich verordnet. Insgesamt wurden in dieser Zeit also 7,25 g eingenommen. Die dritte Behandlung erfolgte in mens IX erneut mit Achromycin^(R), das für eine Dauer von 8 Tagen in einer Dosis von 1 g täglich gegeben wurde. Damit erhielt die Patientin in der Zeit von mens V bis IX insgesamt 19,25 g Tetracyclin. Im Anschluß an die ersten beiden Tetracyclin-Behandlungen wurde jeweils 7 Tage lang 6 g Supronal^(R) täglich verordnet. Zudem erhielt die Patientin gegen Ende der Schwangerschaft Venostasin^(R).
10. Bei der 28-jährigen Frau I. R. liegt eine serologisch gesicherte Listeriose vor. Außerdem besteht Rh-Incompatibilität. Da nach 4 Fehlgeburten und einer Totgeburt eine weitere Schwangerschaft eintrat,

unterzog sich die Patientin wiederholt Tetracyclinkuren. Die erste wurde in mens II ambulant mit Achromycin^(R) durchgeführt. Anschließend nahm die Patientin noch Rodavan^(R). In mens IV wurde ein zweites Mal Achromycin^(R) gegeben, und zwar während 8 Tagen in einer Dosis von 2 x 1 Kapsel pro Tag, das sind insgesamt 4 g. Diese Behandlung wurde stationär in Kombination mit Lutocyclin^(R) und Lederkyn^(R) (10 x 1 Tbl. täglich) durchgeführt. Zwei weitere Achromycinkuren wurden in mens IV und in mens VII gelegt. Genauere Angaben liegen hierüber nicht vor.

11. Frau I. S. hat im Alter von 22 Jahren nach zwei Totgeburten und erneuter Schwangerschaft in mens VII stationär 7 Tage lang täglich 1 g Achromycin^(R) in Kombination mit insgesamt 30 g Solu-Supronal über 5 Tage bekommen. Ebenfalls stationär erfolgte in mens IX während 8 Tagen eine zweite Kur mit Achromycin^(R) in einer Tagesdosis von 1 g täglich. Damit sind 15 g Achromycin^(R) eingenommen worden. Diese zweite Behandlung wurde mit Lederkyngaben kombiniert. Die Dosis ist nicht angegeben. In den letzten beiden Schwangerschaftsdritteln hat die Patientin Kalktabletten genommen.
12. Frau M. S., 34 Jahre alt, hat nach drei Fehlgeburten und erneuter Gravidität bei wahrscheinlicher Listeriose bereits in mens II die erste Kur gemacht, die während 4 Tagen mit Ledermycin^(R) durchgeführt wurde, von dem täglich 4 Kapseln à 0,5 g genommen wurden, insgesamt also 2,4 g Ledermycin^(R). In mens III wurde Supramycin^(R) verwandt. Davon wurden 2 Tage lang 8 Kapseln à 0,25 g pro Tag und und an den folgenden 5 Tagen 6 Kapseln pro Tag, also insgesamt 11,5 g genommen. Anschließend erhielt die Patientin 1 Woche lang täglich 1 Ampulle Supronal^(R) i. m.
Eine dritte Behandlung wurde in mens V ebenfalls mit Supramycin^(R) durchgeführt.
13. Nach zweimaligem Abortus wurde bei der 20-jährigen Patientin H. V. bei erneuter Gravidität eine Listeriose festgestellt und ambulant be-

handelt. Dafür wurde bereits in mens I/II, dann in mens VI/VII jeweils an den ersten 4 Tagen einer Kur 2 g und an den folgenden 4 Tagen 1 g Tetracyclin pro Tag verordnet; am Ende von mens VII bekam die Patientin 6 x 1,5 g pro Tag. Insgesamt sind damit 45 g Tetracyclin eingenommen worden. Die Kuren erfolgten in Kombination mit dem Sulfonamid Madribon ^(R).

Faßt man die Präparate, den Zeitpunkt ihrer Verabreichung und die Gesamtdosis in einer Übersicht zusammen, ergibt sich die Aufstellung der Tabelle I.

II. BEFUNDE AM KINDLICHEN GEBIß

Die nachstehende Übersicht enthält die Befunde, die nach der mütterlichen Tetracyclin-Therapie am kindlichen Gebiß erhoben wurden.

ÜBERSICHTSTABELLEN

Überblick über Befunde im kindlichen Gebiß nach Tetracyclin-Behandlung der Mutter Gruppe a

Name	Alter bei Geschlecht Gewicht	Alter bei der Unter- suchung	Befund		Kariesbefall
Größe			Oberkiefer	Unterkiefer	
1. Ch.B.	6 J. 3 Mo	6 1/16	o.B.	6 / 6	V IV / IV V
f		V IV/IV	V leicht gelb	V IV / IV	V
3990 g		III/	palatinal gelb	I/I	leicht gelb
51 cm				labial und lingual leicht gelb	
2. M.E.	7 J. 11 Mo		o.B.		IV/
f					
2230 g					
43 cm					
3. R.E.	6 J. 8 Mo		o.B.		IV/IV
f					
3150 g					
51 cm					
4. K.	5 J. 10 Mo		o.B.		II/
f					
4250 g					
51 cm					
5. B.K.	1 J. 8 Mo	II	leicht gelb	II/	leicht gelb o.B.
f					
3200 g					
51 cm					
6. M.K.	1 J. 8 Mo		o.B.		o.B.
m					
3250 g					
50 cm					

Befunde im kindlichen Gebiß nach Tetracyclin-Behandlung der Mutter

Gruppe a (Fortsetzung)

Name	Alter bei Geschlecht der Unter- suchung	Befund	Kariesbefall
Größe		Oberkiefer	Unterkiefer
7. Ch. M.	3 J. 10 Mo	o. B.	o. B.
m			
3660 g			
49 cm			
8. B. S.	6 J. 3 Mo	o. B.	o. B.
f			
3730 g			
49 cm			

Zeichenerklärung: f = feminin, m = maskulin, J. = Jahre, Mo. = Monate

Befund im kindlichen Gebiß nach Tetracyclin-Behandlung der Mutter
Gruppe b

Name	Alter bei Geschlecht Gewicht	Alter bei der Unter- suchung	Befund		Kariesbefall
Gebisse			Oberkiefer	Unterkiefer	
1. U.D. f 3600 g 52 cm	4 J. 5 Mo	Front gelblich-graue cervikale Ränder	Front gelblich-graue cervikale Ränder	Front gelblich-graue cervikale Ränder	o. B.
2. R.K. m 3600 g 51 cm	5 J. 5 Mo	III / III cervikal Teicht gelb auffallend transpa- rente Ok-Front	V / V leicht gelbe Okklusalfäche	V leicht gelbe Okklusalfäche	o. B.
3. C.M. f 3880 g 51 cm	3 J. 11 Mo	V / V okkusal leicht gelb II I/I II incisale Hälfte grau- braun III / Hypoplasien am Zahn- hals	II / II cervikale Hälfte grau-braun, palati- nal leicht gelb, incisal leicht grau-braun	II / II cervikale Hälfte grau-braun, palati- nal leicht gelb, incisal leicht grau-braun	IV I/ IV V V
4. G.M. f 3840 g 50 cm	5 J. 10 Mo	II I/I II leicht grau-braun Einser intensiver, palatinal weniger ver- färbt	III II I/I II III im incisalen Drittel leicht grau-braun	III II I/I II III leicht gelb	I/ V IV IV V
5. P.St. f 3440 g 51 cm	4 J. 11 Mo	V / leicht gelbt	III II I/I II III leicht gelb	III II I/I II III leicht gelb	V IV / IV V
6. B.W. m 4250 g 55 cm	5 J. 4 Mo	III/bis/III labial leicht grau- braun IV / V bucco-cervikal leicht gelb	III/bis/II labial cervikaler leicht gelber Rand	III/bis/II labial cervikaler leicht gelber Rand	V / IV V
7. K.F. f 3710 g 51 cm	4 J. 10 Mo	I auffallend grau-braun	V IV / IV V leicht grau- braun	V IV / IV V leicht grau- braun	außer III/III alle kariös und tief zerstört

67 o. B.

Befunde im kindlichen Gebiß nach Tetracyclin-Behandlung der Mutter
Gruppe b (Fortsetzung)

Name	Alter bei	Befund		Kariesbefall
Geschlecht	der Unter-			
Gewicht	suchung	Oberkiefer	Unterkiefer	
Größe				
8. M. L.	6 J. 0 Mo	<u>V/</u> leicht gelb	IV <u>III</u> / III IV leicht grau- braun	<u>1/1</u> V
f		IV/ gelblich braune bukkale Fläche	Front grau-braun	
4000 g		<u>IV V</u> cervikal grau-braun		
54 cm		Front grau-braun		
9. J. R.	6 J. 3 Mo	<u>V/</u> transparente Schneidekanten	<u>6/</u> weiße harte Höckerspitzen	
m		sonst grau-gelb	Schneidezähne der Uk-Front	
3620 g		IV/ bis <u>IV</u> grau-braun, in der	labial gelblich braun	
48 cm		Zahnalsregion grau-gelb	lingual intensiver gelblich	
		II/ bis <u>II</u> palatinal gelblich braun	braun	
		<u>IV V</u> gelb	Farbabstufung besonders bei <u>II</u>	
		<u>6</u> / <u>6</u> weiße Höckerspitzen	im incisalen Drittel grau	<u>I/</u> <u>V</u> V
			im mittleren Drittel grau- gelb	
			im cervikalen Drittel gelb	
			IV <u>III/</u> leicht gelb, lingual	
			intensiver	
			<u>III/</u> oberes Drittel gelblich	
			braun	
			<u>IV</u> bukkal mittleres Drittel	
			lingual gelb	
			<u>6</u> o. B.	

Ein Jahr später waren 2 1/1
durchgebrochen. Die Farbe
war normal.

Befunde im kindlichen Gebiß nach Tetracyclin-Behandlung der Mutter
Gruppe b (Fortsetzung)

Name	Alter bei	Befund		Kariesbefall
Geschlecht	der Unter-			
Gewicht	suchung			
Größe		Oberkiefer	Unterkiefer	
10. R. R.	4 J. 11 Mo	Soweit noch feststellbar	III II I/I II III	außer I/I II
f		Milchmolaren grau-braun	braun	alle kariös
3120 g		III II / II III	lingual gelb	
50 cm		braun		
11. R. S.	5 J. 10 Mo	V / V leicht gelb	V/ okklusale leicht gelb	
f		transparente Höcker-	IV III / III IV leicht grau-	
3370 g		spitzen	braun	
51 cm		IV / IV okklusale und palatinal	II/ bis / II lingual intensiv gelb	o. B.
		leicht gelb	6/ okklusale leicht gelb	
		bukkal intensiver gelb	/ 6 o. B.	
		palatinal gelblich		
		braun		
		6 / 6 o. B.		
12. B. S.	1 J. 2 Mo	I/I gelb	I/I gelb	
f		II I/I II intensiv gelbe Pa-	III / III gelb	o. B.
2740 g	2 J. 3 Mo	latinalflächen		
48 cm		labial grau braun	II I/I II	
		im gingivalen Teil gelb	Schneidekanten	
13. H. V.	3 J. 3 Mo	II I/I II facial grau-braun	III/ bis / III leicht gelb	1. Untersuchung: o. B.
f		Schneidekanten transparent		
3370 g		Ok-Front facial grau-braun	II/ bis / II Farbabstufung	2. Untersuchung:
50 cm		palatinal intensiv	im incisalen Drittel grau	V III II I/I
		gelb	im mittleren Drittel grau-braun	V IV III I/ III V
			im cervikalen Drittel gelb	

D. DISKUSSION

Fragestellung

Die vorgetragene Kasuistik wirft die Frage auf, ob trotz der erhobenen Befunde eine Tetracyclin-Therapie bzw. eine -Prophylaxe gravider Frauen bei verifizierter Listeriose oder bei einem Verdacht auf Listeriose betrieben werden darf.

Dazu ist zu klären, welches Ausmaß die Verfärbung und die eventuellen Hypoplasien und kariösen Defekte hatten. Es wäre weiter zu fragen, wie diese unerwünschten Nebenwirkungen vermieden werden können.

Da die Indikation zu einer antibiotischen Behandlung in graviditate aber verhältnismäßig selten gegeben ist, stehen der Untersuchung zwangsläufig nur wenige Fälle zur Verfügung. Zudem setzt die Klärung des Problems eine umfassende Fragestellung voraus. Mit jeder neuen Einzelfrage wird aber das Gesamtmaterial weiter aufgegliedert; die zur Beantwortung infrage kommenden Gruppen umfassen umso weniger Fälle, je mehr Einzelheiten ermittelt werden sollen. Bei zahlenmäßig geringem Gesamtmaterial ist die Repräsentativität der Teilergebnisse nicht mehr gewährleistet. Der Versuch einer rein statistischen Auswertung scheidet somit aus. Zur Sicherung der Resultate müssen zunächst Ergebnisse aus Tierversuchen und Beobachtungen, die am Menschen gemacht wurden, herangezogen werden.

In den letzten Jahren wurde in steigendem Maße von Tetracyclin-Einlagerungen in Knochen und Zähnen berichtet. Dieses Tetracyclin wurde mit Hilfe einer Spektralanalyse identifiziert. Die Ursache für diese Einlagerungen wird in einer Affinität der Tetracycline zu Kalzium und damit auch zu kalzifizierendem Gewebe gesehen und auf ihre Fähigkeit zurückgeführt, als Chelatbildner mit bivalenten Metallionen mehr oder weniger stabile Komplexe zu bilden (REGNA u. a. 1951; SPITZY 1962; WALLMAN und HILTON 1962; STOREY 1963). EGER (1963) erwägt eine chelatartige Bindung an Mucopolysaccharide und Apatitkristalle zu einem Komplex, der dann fest in das fertige Knochengewebe eingebaut ist.

Es konnte mehrfach gezeigt werden, daß diese Tetracycline im Organismus akkumulieren und persistieren (GHOSEZ 1959; KEIL und FRERK 1963; KOHN 1961). FINERMANN und MILCH (1963) konnten zeigen, daß die Einlagerung von Tetracyclinen unabhängig von der Applikationsart sehr schnell erfolgt, und daß die Persistenz in direkter Korrelation zum Kalziumgehalt der jeweiligen Gewebe steht. MILCH (1957; 1958) stellte fest, daß Tetracycline nur 24 - 48 Stunden im weichen Gewebe akkumuliert bleiben, daß sie aber Wochen und Monate in Regionen neuer Knochenbildung persistieren, also sowohl während des Knochenwachstums als auch bei der Knochencallusbildung nach Traumen. Analoge Beobachtungen wurden an Zähnen gemacht: Tetracyclin-Inkorporation während der Mineralisationsphase konnte hier noch nach Jahren nachgewiesen werden (KEIL 1965; KIENITZ 1966, 63; PORTEOUS und WEYMAN 1962; WALLMAN und HILTON 1962).

Durch die helle, goldgelbe Fluoreszenz der Tetracycline im UV-Licht im Gegensatz zu der bläulichen Eigenfluoreszenz von Knochen und Zähnen wird die jeweilige tetracyclin-haltige Appositionsschicht auf charakteristische Weise markiert. Die Einlagerung der Tetracycline kann so besonders leicht verfolgt werden, so daß diese Substanz als Vitalfluorochrom herangezogen wurde (HARRIS 1960).

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen können daher Aufschlüsse über die Ablagerungsorte geben.

Die Wirkung auf die Zähne betreffen hauptsächlich das Dentin (GRON und JOHANNSEN 1961). AKTINSON und HARCOURT (1962) beobachteten am längsgeschnittenen Milchzahn-Präparat im UV-Licht zahlreiche ausgeprägte gelbe Fluoreszenzbänder, die parallel zur Schmelz-Dentin-Grenze verliefen. In diesen Zonen lagen zahlreiche Tubuli, bei denen die peritubulären Zonen rund um einen zentralen, dunklen Flecken als leuchtend gelbe Ringe fluoreszierten. Untersuchungen von KEIL und FRERK (1963) an Zähnen von Meerschweinchen ergaben helle, goldgelbe, fluoreszierende Ringe im Dentin rings um die Pulpahöhle. Der Autor schließt aus der engen anatomischen Nachbarschaft von Fluoreszenz-

zonen im Dentin und der Pulpahöhle auf eine direkte Beziehung zwischen den zuführenden Blutgefäßen und den Tetracyclin-Einlagerungen im neugebildeten Dentin, das noch dem Antransport von verabreichtem Material ausgesetzt ist, im Gegensatz zu außenliegendem, physiologisch inaktivem Dentin. Gleichzeitig wurde ein ringförmiger Einbau von Tetracyclin beobachtet, der als Hinweis auf die globuläre Verkalkung des Dentins gedeutet wurde. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß gleiche Leuchtkraft und gleiche Breite der Ringe bei verschiedenen Dosen beobachtet wurden.

Auffälligerweise wird der Schmelz verhältnismäßig wenig tangiert, zumindest nicht bei kurzfristigen Gaben. Der junge Schmelz im Nagetier-Experiment zeigt in geringem Maße Tetracyclin-Aufnahme (KEIL und FRERK 1963). Fluoreszenzmikroskopisch läßt sich das Tetracyclin auch im Wurzelzement nachweisen (KEIL 1965). Während seiner Bildungszeit nimmt es als Zeichen starker Stoffwechselaktivität in hohem Maße Tetracyclin auf. In Übereinstimmung hiermit stehen die Beobachtungen von EGER u. a. (1965), wonach bei Verfütterung von Tetracyclin an junge weibliche Ratten der Schmelz und das fertig mineralisierte Dentin kein Tetracyclin enthält, und die hauptsächlichlichen Veränderungen im mineralisierenden Teil des Dentins gefunden wurden.

EGER u. a. (1965) gehen in ihren Untersuchungen der Frage der Mineralisationsstörungen nach. Das ungefärbte Präparat eines Nagetierzahns im durchfallenden Licht betrachtet, zeigt eine scharfe Schmelz-Dentin-Grenze, innerhalb des Dentins eine gleichmäßige Querstreifung durch kollagene Fasern und Apatitkristalle. Im polarisierten Licht ist die Querstreifung nicht mehr gleichmäßig: es treten entsprechend den Fluoreszenzstreifen längsverlaufende Gefügestörungen der Querlinien auf, die ausschließlich auf eine unregelmäßige Lagerung der Apatitkristalle zurückgehen. Die Mineralisationsstörung kommt in einem verkürzten Nagezahn zum Ausdruck und wird dadurch erklärt, daß die Zahnschmelzsubstanz offenbar weniger widerstandsfähig ist und der Abnutzung stärker ausgesetzt ist. In dieses Gesamtbild gehören die im Tierversuch

und klinisch beobachteten Hypoplasien. Im UV-Licht leuchten die zarten Lamellen fluoreszierend auf. Die Pulpahöhle, die von Tetracyclin überschwemmt wird, leuchtet intensiv fleckig auf. Die Fluoreszenz geht in der Randzone zum Dentin in eine fluoreszierende Linie über, begrenzt allseitig die Pulpahöhle und entspricht dem Praedentin.

Ähnliche histologische Verhältnisse werden im Knochen angetroffen: GHOSEZ (1959) konnte Tetracyclin in Zuwachsschichten der Havers'schen Systeme nachweisen. KEIL (1963) beschreibt analog zu den Befunden an Zähnen eine unmittelbare Nachbarschaft von angelagertem Tetracyclin und zuführenden Blutgefäßen an einem Knochenstück eines aufsteigenden Unterkieferastes beim Meerschweinchen. Dementsprechend wies die Appositionsschicht des Knochenstücks Fluoreszenz auf. Nach EGER u.a. (1965) ergibt die genaue Lokalisierung von Tetracyclin im periodontalen Knochengewebe des Meerschweinchens, daß Tetracyclinvorkommen nicht unmittelbar den Rand von Havers'schen Kanälen oder von Markräumen begrenzen, sondern Bänder bilden, die zwischen den sog. osteoiden Säumen und dem vollständig mineralisierten Knochen liegen. Im kompakten Knochen imprägnieren sie demnach die inneren, noch nicht mineralisierten Lamellen der Osteone und im spongiösen Knochen die äußeren, sog. osteoiden Säume oder die Appositionsschichten (EGER 1960).

Die Tetracyclin-Fluoreszenz kalzifizierter Gewebe konnte in vielen Experimenten an verschiedenen Tieren nachgewiesen werden. ANDRÉ (1956) wies Tetracyclinakkumulation in mineralisierten Teilen von Mäuseknochen und -zähnen nach.

MILCH (1957) stellte Tetracyclin-Fluoreszenz verschiedener Gewebe von Mäusen, Ratten und Guineaferkeln im UV-Licht fest.

OWEN (1961) fand Fluoreszenz im Schmelz und Dentin bei einem Hund, dem 1 Monat lang Chlortetracyclin gegeben worden ist.

ROLLE u. a. (1962) fanden Tetracyclin-Fluoreszenz im Skelett von Fühnerembryonen, nachdem den eierlegenden Hennen Spuren von Tetracyclin im Futter beigemischt worden waren.

KEIL und FRERK (1963) untersuchten Tetracyclin-Einlagerungen unterer Schneidezähne von Meerschweinchen und fanden bei verschiedenen Dosen gleiche Intensität der Fluoreszenz.

BRUYSKE u. a. (1960) beschreiben gelbe Verfärbung von Tierknochen (Ratte). Verschiedentlich wurde bereits bei normalem Licht eine Verfärbung der Zähne festgestellt.

BEVELANDER u. a. (1961) berichten von einer bei normalem Licht feststellbaren gelben Tetracyclin-Verfärbung der Zähne bei Ratten, die prä- und postnatale Tetracyclin-Gaben erhalten hatten. Diese Beobachtungen wurden durch Fluoreszenz im UV-Licht verifiziert.

ANTALOWSKA (1964) berichtet über gleiche Befunde bei drei Hunden. Auch hier trat nach prä- und postnatalen Tetracyclin-Gaben Fluoreszenz und bei normalem Licht feststellbare Gelbfärbung der Zähne auf.

Außer derartigen Befunden traten im Tierexperiment auch andersgearbeitete Nebenwirkungen auf. So ergab eine tägliche Behandlung mit Gaben von 5 mg Tetracyclin an trächtige Mäuse Skelettfehlbildungen der Foeten (FILIPPI und MELA 1957).

8 Tage alte Hühnerembryonen, denen man eine einmalige Tetracyclin-Injektion von 2,5 mg Tetracyclin in den Dottersack verabreichte, wiesen erhebliche Wachstumshemmungen und Deformierungen der Skelettsysteme auf.

Die wirbellose Echinarachnus Parma - Larve, die in tetracyclinhaltigem Seewasser gezüchtet wurde, zeigte später eine Reduktion der Größe, eine Störung der Körperform mit Reduktion der Knochenentwicklung beim rudimentären Skelett (BEVELANDER u. a. 1960).

Daß Spuren von Tetracyclinen, an Jungtiere verfüttert, ihre Entwicklung begünstigen, soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden (HEILMEYER 1954; EGER u. a. 1965).

Die Vermutung liegt nahe, daß beim Menschen ähnliche Befunde festgestellt werden könnten. Inzwischen liegen viele Berichte über eine Tetracyclin-Einlagerung im menschlichen Knochen vor (KIENITZ 1965).

Andere Autoren beschreiben die bedenkliche Nebenwirkung eines passagären Wachstumsstops. Diese Hemmung des longitudinalen Wachstums der Frühgeborenen (COHLAN u.a. 1961; COHLAN u.a. 1963) betrug im Durchschnitt 40 % bei überhöhten Gaben von 100 mg/kg/tgl. In der Folge dieser Beobachtungen wurden teratogene Wirkungen der Tetracycline diskutiert, konnten aber bisher nicht sicher bewiesen werden.

Ähnliche Verhältnisse wie am menschlichen Knochen werden auch im Gebiß angetroffen. Die klinischen Befunde stehen dabei weitgehend in Übereinstimmung mit den vorliegenden tierexperimentellen Arbeiten.

Bereits 1956 wurde von Veränderungen der Zähne nach Tetracyclin-Therapie beim Menschen berichtet (SCHWACHMAN und SCHUSTER 1956; SCHWACHMAN u.a. 1958 - 1959).

Bei 40 Kindern wurde nach langfristiger Tetracyclin-Behandlung der Mucoviscidosis eine Braunfärbung der Zähne festgestellt. Diese Beobachtung bleibt jedoch zunächst wenig beachtet. 1961 beschreiben ZEGARELLI u.a. Verfärbungen von Zähnen nach Tetracyclin-Gaben bei 38 von 52 Kindern (9 Mo. - 16 J.). WALLMAN und HILTON (1962) berichten im Sektionsbefund zweier Kinder, die hohe Dosen Tetracyclin bekommen hatten, über eine gelbe Knochenpigmentation. Von den gleichen Autoren erschien 1962 eine grundlegende Arbeit über dieses Problem. Sie gibt Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 50 Kindern wieder, die prophylaktisch und therapeutisch mit Tetracyclinen behandelt worden waren. Mit Hilfe von physikalischen, chemischen und fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen konnten sie anhand eines längsgeschnittenen Schneidezahnes eines 2 1/2 jährigen Mädchens beweisen, daß Tetracyclin das schädigende Agens war.

Mit 4 Ausnahmen wiesen alle Kinder gelbliche Verfärbung der Zähne auf. Am meisten betroffen waren der gingivale Teil der Schneidezähne und die Eckzahn- und Molarenspitzen.

Bei intensiven Verfärbungen wurden zusätzlich Hypoplasien beobachtet. Bei kleineren Kindern lag eine hellgelbe Pigmentation vor, bei älteren war sie bräunlich. WALLMAN und HILTON (1962) fanden experimentell

eine Erklärung für dieses Phänomen. Von einem in vivo mit Tetracyclin vorbehandelten Zahn bewahrten die Untersucher die eine Hälfte in normalem Licht auf. Sie färbte sich allmählich braun. Die im Dunklen verwahrte Hälfte blieb hell. Insbesondere nach diesem Versuch darf als gesichert gelten, daß das braune, nicht fluoreszierende Pigment eine Folge der Tetracyclin-Behandlung ist. Als Ursache wird die Bildung eines Oxydationsproduktes des Tetracyclin-Orthophosphat-Komplexes vermutet, dessen Bildung durch Lichteinwirkung beschleunigt wird (WALLMAN und HILTON 1962).

Die Autoren legen die Vermutung nahe, daß stark pigmentierte Zähne wohl aus Gründen der fehlerhaften Schmelz- und Dentinbildung kariesanfälliger seien als unveränderte.

Die schwersten Zahnverfärbungen wurden bei der höchsten Gesamtdosis/kg Körpergewicht gefunden.

Nach Beobachtung dieser Autoren setzte Oxytetracyclin keine Veränderungen. Die Krankheit, für die die Tetracycline gegeben wurden, spielten als Ursache für die Veränderungen am Gebiß keine Rolle: in 23 von 50 Fällen wurden 8 prophylaktisch behandelt.

DAVIES u. a. (1962) untersuchten eine Knochenprobe des Femur und den I eines im Alter von 11 Tagen ad exitum gekommenen Kindes, das 5 Tage lang mit Tetracyclinen behandelt wurde. Beide Gewebe zeigten gelbe Fluoreszenz, die im Zahn besonders intensiv war, so daß die Verfärbung schon bei Tageslicht erkennbar war. Das Dentin fluoreszierte stärker als der Schmelz.

Über die Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Tetracyclin-Medikation und den Zonen der Veränderungen im Sinne einer Abhängigkeit vom Mineralisationsstadium geben Beobachtungen von WEYMAN und PORTEOUS (1963) Auskunft. Als Untersuchungsmaterial standen 7 Fälle zur Verfügung, die wegen Mucoviscidosis und Osteitis behandelt worden waren.

- Fall 2: Ein Mädchen, das seit dem Alter von 11 Monaten mit Tetracyclin behandelt wurde und mit 8 J. 5 Mo. untersucht wurde, hatte braune bleibende Zähne mit Ausnahme der Schneidekanten der 8 Incisivi. Die restlichen Milchzähne waren grau.
- Fall 6: Ein weiteres Mädchen wurde ab dem 1. Lebensmonat behandelt. Im Alter von 9 J. 2 Mo. zeigten die bleibenden Zähne horizontale Streifen von hellem und dunklem Grau. Aus dem veröffentlichten Photo dieses Gebisses ist auf Hypoplasien auf der Labialfläche der beiden unteren mittleren Schneidezähne zu schließen.

Bei zwei Kindern wurde zur Sicherung der Befunde postmortal eine Knochenprobe untersucht, in der man das Tetracyclin durch seine charakteristische Fluoreszenz nachwies.

In einer weiteren Arbeit setzen sich WALLMAN und HILTON (1962) mit der Frage auseinander, inwieweit bei Frühgeborenen Schmelzhypoplasien und Verfärbungen auftreten können. Bei 46 frühgeborenen Kindern wurden aber nur bei denen abnorme Zähne gefunden, denen Tetracyclin gegeben worden war (13 Fälle). In einem Fall traten Schmelzhypoplasien ohne Tetracyclin-Behandlung auf, dieses Kind hatte aber seinerzeit einen Kernikterus, der für die Veränderungen verantwortlich zu machen ist. 1 Kind hatte Oxytetracyclin bekommen.

Nach MILLER (1962) treten bei etwa 50 % aller Frühgeborenen Gelbfärbungen ohne die charakteristische Tetracyclin-Fluoreszenz in Verbindung mit Hypoplasien auf. Ist eine Tetracyclin-Therapie erfolgt, wird dementsprechend auch bei frühgeborenen Kindern Fluoreszenz beobachtet werden können.

KVAAL (1965) berichtet von den Ergebnissen einer Nachuntersuchung von 14 6-7 jährigen Frühgeborenen, von denen 5 Kinder keine Medikamente bekommen hatten. 9 Kinder sind in den ersten Lebenswochen mit Achromycin^(R) und Terramycin^(R) in Gesamtdosen von 110 - 480 mg behandelt worden. In 5 mit Achromycin^(R) behandelten Fällen traten

fluoreszierende Verfärbungen der Milchzähne auf. Er führt einen Fall als Beispiel an:

Geburtsgewicht: 1540 g, 40 cm
Totaldosis: 1160 mg Achromycin^(R) in den
ersten Lebenstagen
Befund im Alter von 7 J. 10 Mo:
Milchzähne: Ernsthafte Aplasien des Schmelzes,
alle Zähne gelblich-braun verfärbt
Bleibende Zähne: Incisivi, 1. Molar im OK
Incisivi, Canini und Prämolaren im
UK waren normal in der äußeren
Schmelzstruktur.

Im UV-Licht klargelbe Fluoreszenz der Milchzähne, normale blaue Fluoreszenz der bleibenden Zähne. In diesem Fall lag eine hohe Kariesfrequenz vor.

Dem stellt er den Fall eines zum errechneten Termin geborenen Kindes gegenüber:

Totaldosis: 900 mg Ledermycin^(R) (Dimethyl-
chlor-t. -chlorid) in der 3. Lebenswoche
Befund im Alter von 2 1/2 Jahren:
Der gingivale Teil der primären Incisivi
im OK und UK waren gelb-braun, der
incisale Teil war normal, Canini und
Molaren waren ebenfalls verfärbt. Die
Verfärbung war am größten im incisalen
und occlusalen Teil dieser Zähne und
nahm nach gingival ab. Klinisch konnten
keine Hypoplasien festgestellt werden.

Die Befunde KVAAL's bestätigen somit die Beobachtungen MILLER's. Die Autoren erklären dieses Phänomen mit einer wahrscheinlich größeren Empfänglichkeit der Gewebe für schädigende Einflüsse in einer etwas schneller ablaufenden Entwicklungszeit.

Bei den Fällen, wo Oxytetracyclin (Terramycin) angewandt worden war, war keine Verfärbung feststellbar. Bei 3 Kindern, die Achromycin^(R) in Gesamtdosen von 140 - 1160 mg erhalten hatten, traten schwache Hypoplasien als weiße Flecken okklusal am 2. primären Molar im OK auf.

5 frühgeborene Probanden zeigten keine Verfärbungen. 2 Kinder hatten Hypoplasien auf anderen Milchmolaren.

Demzufolge ist nach KVAAL die Tatsache der Frühgeburt nicht allein maßgeblich für das Auftreten von Hypoplasien. Er stützt damit die Ergebnisse von WALLMAN und HILTON (1962), die zu gleichem Resultat kamen.

Geringe Gesamtdosen führen nicht notwendigerweise zu klinisch sichtbaren Verfärbungen. Sie sind u. U. nur fluoreszenzmikroskopisch nachweisbar. KEIL (1965) beschreibt drei Befunde dieser Art.

Fall 1: Einer 21-jährigen Patientin wurden aus orthodontischen Gründen beide obere Vierer extrahiert. Die klinisch normalen Zähne hatten 2 deutliche gelbe Fluoreszenzstreifen. Die fluoreszierende Ablagerung persistierte in diesem Fall 11 Jahre.

Fall 2: Ein gesunder, oberer, linker Vierer wurde ebenfalls aus orthodontischer Indikation extrahiert. Im Kronendentin wurde ein goldgelber Fluoreszenzstreifen festgestellt, der 4 Jahre zuvor, im Alter von 9 Jahren durch eine Tetracyclin-Behandlung entstanden war.

In diesen zwei Fällen waren die betreffenden Zähne klinisch völlig unverändert, sowohl kariesfrei als auch ohne jede Verfärbung. Im Bereich der Streifen fand sich keine Hypomineralisation des Dentins. Schmelzdefekte wurden nicht festgestellt.

Fall 3: IV/ wurde wegen Resorption der Milchzahnwurzel und wegen eines kariösen Defektes entfernt. Über dem Pulpdach wurde

ein Fluoreszenzstreifen festgestellt, der auf eine perinatale Aureomycin-Therapie zurückzuführen war. Auch bei diesem Kind zeigten sich keine Schmelzdefekte.

Auf Grund dieser Beobachtungen führt KEIL die Tetracyclin-Verfärbungen auf hohe Dosierung und langzeitige Therapie zurück und bezeichnet das somit entstandene klinische Bild als eine Tetracyclin-Xantodontie, die im Milchgebiß eine harmlose Form einer Embryopathie darstellt. Vorbeugend fordert KEIL die Vermeidung einer Tetracyclin-Therapie in der Zeit der Zahnkronenbildung, wenigstens der bleibenden Frontzähne, bis zum 4. - 5. Lebensjahr.

KEIL (1965) mißt der Lokalisation der tetracyclin-haltigen Gewebepartien forensische Bedeutung zu insofern, als man anhand ihrer Mineralisationszeiten auffallend exakt auf eine vor Jahren stattgefundene Tetracyclin-Behandlung schließen kann.

Eine umfangreiche Reihenuntersuchung liegt von KHEINITZ (1963, 1966) vor. Es wurden insgesamt 124 Kinder nachuntersucht, die stationär wegen verschiedener infektiöser Erkrankungen Tetracycline erhalten hatten. Als Vergleich dienten 150 Kinder, die nachweislich kein Antibiotikum erhalten hatten und die auch nicht als Neugeborene eine Hyperbilirubinämie gehabt hatten.

Von den 124 Patienten zeigten 52 keine Zahnverfärbungen, 10 wiesen nur Schmelzdefekte auf, 50 Kinder hatten Verfärbungen der Zähne. Davon waren bei 29 Kindern leichte, bei 4 mittelschwere, bei 17 Kindern intensive Verfärbungen anzutreffen. Schmelzdefekte und Verfärbungen traten in 12 Fällen kombiniert auf.

Am meisten waren die Milcheckzähne und die ersten Milchmolaren betroffen. Aus den katamnestischen Erhebungen konnte eine direkte Relation zwischen dem Alter des Kindes und der Tetracyclin-Gesamtdosis/kg Körpergewicht einerseits und der Frequenz bzw. Intensität der Veränderungen andererseits festgestellt werden. Es konnte keine Beziehung zwischen der die Therapie veranlassenden Krankheit und den Verfärbungen gefunden werden. In der Mehrzahl der Fälle wurde Tetracyclin wegen

Infektionen des Verdauungstraktes und des Respirationssystems verabreicht. Andere Ursachen der Therapie waren Nephrose, Meningitis purulenta, Sepsis, Stomatitis, Abszesse und sekundär infizierte Verbrennungen.

Von 23 Patienten, die bei der Behandlung älter als 3 Jahre waren, boten 12 typische Veränderungen der bleibenden Zähne. Bevorzugt waren die Zweier und Dreier im Ober- und Unterkiefer. Das Milchgebiß war ohne Auffälligkeiten. Die Behandlungsdauer und die Gesamtdosis lagen in diesen Fällen über dem Gesamtgruppendurchschnitt, jedoch war die Intensität der Verfärbungen geringer als bei den vor dem 3. Lebensjahr behandelten Patienten.

Von den geprüften Tetracyclinen (Tetracyclin, Demethylchlortetracyclin, Oxytetracyclin und Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) zeichnete sich das Oxytetracyclin mit der weitaus geringsten Frequenz an Zahnschäden aus.

Zur Frage des Kariesbefalls der Kinder mit Verfärbungen im Gebiß werden keine Angaben gemacht.

Die therapeutischen Empfehlungen gehen auf eine umsichtige Einschränkung der Tetracyclin-Anwendung im Kindesalter hinaus. So sollte sie nach KIENITZ (1966) als Prophylaxe außer bei prognostisch ungünstigen Krankheiten unterbleiben. Während der ersten 6 Monate sollten sie nur verwandt werden, wenn andere Antibiotika versagen. Zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 4. Jahr wird von einer Tetracyclin-Behandlung abgeraten, im Ausnahmefall sei Oxytetracyclin zu verwenden. Während der Schwangerschaft empfiehlt es sich, ab mens IV mit Tetracyclin-Gaben zurückhaltend zu sein.

Es ist hinreichend belegt, daß Tetracycline die Placentaschranke passieren. Dementsprechend werden bei der großen Affinität zu kalzifizierenden Geweben durch Tetracyclin gesetzte Veränderungen nach mütterlicher Tetracyclin-Therapie in graviditate zu erwarten sein. Derartige Beobachtungen werden in letzter Zeit mehr und mehr gemacht.

Als einer der ersten berichtet COHLAN (1961) von einem solchen Fall. Eine 24-jährige Primapara bekam 3 Wochen vor der Entbindung täglich

1 g Tetracyclin. Das frühgeborene Kind kam 24 Stunden nach der Geburt ad exitum und konnte untersucht werden. In einer Probe von Femur, Rippe und Mandibula sowie in einem Milchzahn wurde intensive Tetracyclin-Fluoreszenz nachgewiesen.

RENDLE-SHORT (1962) beobachtete ein Kind, das im Alter von 1 Jahr leuchtend gelbe Zähne hatte, die in der Form ohne Anfälligkeiten waren. Die Mutter gab an, während der letzten 6 Schwangerschaftswochen wegen einer Infektion mit Tetracyclin behandelt worden zu sein.

KUTSCHER u.a. (1963) berichten folgenden Fall eines Jungen, der post partum kein Tetracyclin erhalten hatte:

Die 21-jährige Mutter erhielt in der 28. Schwangerschaftswoche wegen irregulärer uteriner Kontraktionen alle 6 Stunden 250 mg Tetracyclin und erreichte eine Gesamtdosis von 20, 75 g. Das Kind wurde 3 Tage früher geboren.

Bei der Nachuntersuchung war der Junge 3 J. 10 Mo. alt. Alle Milchzähne waren durchgebrochen und standen in normaler Position. In den Milchmolaren fanden sich kleine Amalgamfüllungen. Aktive Kariesläsionen wurden nicht festgestellt. Aber alle Milchzähne hatten eine abnorme Farbe. Im UV-Licht fluoreszierten alle Zähne, und zwar teilweise oder ganz in der dem Tetracyclin eigenen Art.

ADLER (1963) fand bei einem Kind von 2 Jahren eine leuchtend orangefarbene Verfärbung aller bereits durchgebrochenen Milchzähne. Sie war gingival lokalisiert und war nicht von groben Verformungen und Hypoplasien begleitet. Die Mutter war wegen einer Actinomykose des rechten UK und des Halsgebietes während der ganzen Schwangerschaft mit Kombinationspräparaten behandelt worden. In den ersten 4 und in den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten erhielt sie täglich ca. 1 g Tetracyclin.

Ein umfangreicheres Krankengut stand WITKOP und WOLF (1963) zur Verfügung. Sie untersuchten 17 Kinder im Alter von 2 1/2 - 7 Jahre und fanden kombiniert auftretende Verfärbungen und Hypoplasien in einer Lokalisation, die dem Mineralisationsalter zur Zeit der Therapie ent-

sprach, 15 von 17 Kindern hatten Hypoplasien im Milchzahnschmelz. 2 von den 17 Kindern hatten Tetracycline im 9. und 11. Lebensmonat erhalten. Bei ihnen wurden Hypoplasien der Schneidekanten und der Okklusalfächen der bleibenden Sechser festgestellt. Verfärbungen im Gebiet der Hypoplasien traten auf. Die Schmelzhypoplasien waren in den Zähnen und den Teilen von Zähnen lokalisiert, die während der Zeit der Tetracyclin-Behandlung kalzifiziert wurden.

Die Ursache der Behandlung waren verschiedenste Erkrankungen (verschiedene Infektionen, Erkrankungen des Respirationstrakts, Diarrhoe, Otitis, Pneumonie). Nur eines der Kinder war eine Frühgeburt.

KLINE, BLATTNER und LUNIN (1964) fanden bei 7 von 9 Kindern, deren Mütter mit Tetracyclinen behandelt worden waren, gelbe Fluoreszenz und Pigmentation der Zähne. In den zwei schadensfreien Fällen war das Tetracyclin in mens II^a eingenommen worden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren stellen KLINE u. M. fest, daß jede Tetracyclin-Medikation nach mens IV zur Einlagerung dieses Antibiotikums in die Hartsubstanz der sich entwickelnden Zähne führen muß. Von den 7 betroffenen Kindern zeigten 6 verschiedene Grade von Hypoplasien und Kariesbefall.

Von den 4 Kindern, deren Mütter aber mit Erythromycin behandelt worden waren, zeigte keins abnorme Fluoreszenz der Zähne, Karies oder Hypoplasien.

Bei einem weiteren Kind, dessen Mutter wegen einer Leukämie während der Schwangerschaft lange Tetracycline in Verbindung mit anderen Präparaten bekommen hat, wurde Gelbfärbung des Milchgebisses beobachtet. Eine Kontrolle im UV-Licht ergab typische Tetracyclin-Fluoreszenz (SWALLOW 1964). Hypoplasien und Karies wurden nicht festgestellt.

KIENITZ (1966) berichtet neuerdings eine derartige Beobachtung. Die Mutter des frühgeborenen Kindes hat innerhalb der letzten drei Tage vor der Entbindung 13 x 250 mg Rolitetracyclin bekommen. Die Nachuntersuchung am kindlichen Gebiß nach 1 J. 7 Mo. zeigte Gelbfärbung aller bisher durchgebrochenen Milchzähne. Diese Beobachtung steht in Über-

einstimmung mit den Befunden von WEYMAN und PORTEOUS (1962), die in eklatanter Weise durch die Lokalisation der Verfärbungen den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Tetracyclin-Medikation und dem Stadium der Mineralisation entsprechender Gewebe bei post-nataler Tetracyclin-Therapie demonstriert.

KIENITZ (1963) stellte eine direkte Korrelation zur Gesamtdosis und zum Alter des Kindes fest, während eine Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung weniger eklatant war.

Die eigenen Untersuchungen ergaben, daß 13 von 21 Kindern, deren Mütter in der Gravidität Tetracycline erhalten hatten, Veränderungen leichten und schweren Grades im Milchgebiß aufwiesen, während bei 8 dieser Kinder keine Besonderheiten festgestellt werden konnten.

Gesamtzahl	21
I ohne Veränderungen	8
IIa leichte Veränderungen	6
b schwere Veränderungen	7

Zur Behandlung wurde vorwiegend das Präparat Achromycin^(R) verwandt. Teilweise sind auch die Präparate Aureomycin^(R), Supramycin^(R), und bei je einer Kur die Präparate Mystecilin^(R) und Ledermycin^(R) verordnet worden. In einigen Fällen war das Präparat nicht bekannt. Oxytetracyclin ist in keinem Fall verwandt worden, obwohl betont wird, daß es bei der Behandlung im Kleinkindalter keine Schädigungen setzt (WALLMAN und HILTON 1962) oder zumindest gegenüber den anderen Antibiotika eine weitaus geringgradigere Veränderung bewirkt (KIENITZ 1963).

Die Verteilung der Präparate entsprach folgender Aufstellung:

Gruppe I

1 Patientin	Achromycin (R) + Mysteclin (R) + (Erythromycin (R))
1 Patientin	Achromycin (R) + Aureomycin (R)
1 Patientin	Achromycin (R) + Tetracyclin
1 Patientin	Achromycin (R) + Supramycin (R)
1 Patientin	Supramycin (R)
3 Patientinnen	Achromycin (R)

Gruppe IIa

3 Patientinnen	Achromycin (R)
2 Patientinnen	Aureomycin (R)
1 Patientin	Supramycin (R)

Gruppe IIb

4 Patientinnen	Achromycin (R)
2 Patientinnen	Achromycin (R) + Tetracyclin
1 Patientin	Ledermycin (R) + Supramycin (R)

Zunächst wäre (anhand von einigen Beispielen) zu klären, ob die beobachteten Veränderungen in Form von Verfärbungen, Hypoplasien und Kariesbefall mit vergleichbaren Angaben der Literatur übereinstimmen, d.h., ob auch hier aus der Lokalisation ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Mineralisation und der Tetracyclin-Medikation abgeleitet werden kann (siehe nachfolgende Übersicht).

Übersicht:

Name	Alter	Veränderungen	mens
Ursula D. IIa/1	4. J. 5 Mo.	gelblich-graue Ränder an den Zahnhälsen der Frontzähne	7, 8, 9
Gudrun M. IIa/4	5. J. 10 Mo.	OK beide Zweier leicht grau-braun, Einser etwas stärker UK Front im incisalen Drittel leicht grau-braun	4, 6
Monika L. IIb/8	6. J.	OK V/ leicht gelb IV/ gelbl. braune Bukkalfläche, Front grau-braun /IV V cervikal grau-braun UK IV III/ grau - braun /III IV leicht grau-braun Front grau-braun	4, 9
Jürgen R. IIb/9	6. J. 3 Mo.	OK IV/ bis/IV bukkal bzw. labial grau-braun Zahnhälsen girlandenförmig graugelb UK IV III/ leicht gelb, Schneidekan- ten hell, lingual intensiver dunkelgelb /II zeigt horizontale Streifen- bildung	5, 8, 9
Renate R. IIb/10	4. J. 11 Mo.	so weit noch feststellbar: OK Zweier, Dreier leicht grau-braun UK III / III leicht grau-braun lingual gelb	2, 4, 6, 7
Birgit S. IIb/12	14 Mo. 2. J. 3 Mo.	OK II/bis/II intensive goldgelbe Pala- tinalfläche, gingivaler Teil der Facialfläche grau-braun UK Vierer helle Höckerspitzen sonst gelb, Schneidekanten II/bis/II grau-braun	2, 3, 5

Name	Alter	Veränderungen	mens
Hedwig V.	3. J. 3 Mo.	OK Front palatinal dunkelgelb labial grau-braun Eckzähne o. B. UK Schneidekanten $\overline{\text{II-/-II}}$ bzw. horizontal Streifen	1/2, 6/7

Aus der Zusammenstellung ist zu erkennen, daß nach Tetracyclin-Therapie in frühem Schwangerschaftsstadium vorwiegend der incisale Teil der Frontzähne von den Verfärbungen betroffen wird, bei späterer Verabfolgung dagegen cervikale Zonen in der Front sowie die Milchmolaren.

Bezeichnend ist, daß der Mineralisationsprozeß in gleicher Weise abläuft (HOFER 1952; REICHENBACH 1952; WANNENMACHER 1952; WITKOP und WOLF 1963). Auf diese Zusammenhänge zwischen der Lokalisation der Verfärbungen, dem Mineralisationsalter und dem Zeitpunkt der Tetracyclin-Therapie ist in der Literatur vielfach hingewiesen worden (KEIL 1965; KIENITZ 1963; KLINE u. M. 1964; RENDLE-SHORT 1962, WALLMAN und HILTON 1962; WEYMAN und PORTEOUS 1963; WITKOP und WOLF 1963). Besonders lichtexponierte Teile zeigten die charakteristische grau-braune Färbung, während die übrigen Lokalisationen gelbe Färbung verschiedenster Intensität aufweisen. Es ist experimentell der Beweis erbracht worden, daß die Einwirkung von Lichtstrahlen einen Farbumschlag von gelb in graubraun bewirkt (WALLMAN und HILTON 1962).

Unklar bei diesen Befunden bleibt in jedem Fall eine genaue Differenzierung zwischen der Tetracyclin-bedingten, durch Lichteinwirkung abgewandelten grau-braunen Verfärbung und solchen Farbänderungen, die schon normalerweise, also ohne jede medikamentöse Beeinflussung kurz vor dem Zahnwechsel auftreten können (KIENITZ 1966). Beide fluoreszieren selbstverständlich nicht im UV-Licht. Da Frühgeburt und Kernikterus als mögliche Ursache der Veränderungen diskutiert wurden,

wurde im eigenen Material nach diesen Fehlerquellen gesucht. Nur 1 Kind hatte ein Geburtsgewicht unter 2500 g. Dieses Kind war aber frei von jeglichen abnormen Veränderungen. Kernikterus konnte für alle Fälle ausgeschlossen werden, ebenso eine Tetracyclin-Therapie post partum. Daß die Krankheit, gegen die die Tetracycline gegeben wurden, nicht als Ursache der Veränderungen angesehen werden kann, ist in der Literatur wiederholt belegt worden (WALLMAN und HILTON 1962; ADLER 1963; WITKOP und WOLF 1963; KIENITZ 1966).

Neben den Verfärbungen sind häufig Hypoplasien und Karies als Begleitsymptome beobachtet worden (WALLMAN und HILTON 1962; KIENITZ 1963; WITKOP und WOLF 1963; KLINE, BLATTNER, LUNIN 1964).

Die bei den eigenen Untersuchungen angetroffenen Hypoplasien wichen in ihrem Erscheinungsbild von ihrer häufigsten Ausprägung, den Grübchen und Gräben, wie sie z.B. nach Rachitis auftreten, ab. Sie imponierten makroskopisch als weiße, harte Areale. Flache, flächenförmige Defekte besonders auf Glattflächen ließen vielmehr auf ursprüngliche Hypoplasie oder sogar auf teilweise Aplasie des Schmelzes schließen. In diesen Fällen war eine einwandfreie Abgrenzung zum kariösen Defekt nicht mehr möglich, da derartige Hypoplasien Prädispositionsstellen für Karies darstellen (WANNENMACHER 1952).

Bei den untersuchten 21 Kindern konnten bei 7 mit klinischen Untersuchungsmethoden (bite-wings konnten nicht angefertigt werden) keine kariösen Defekte festgestellt werden. In 11 Fällen waren verschiedene Milchmolaren kariös, was einem normalen Kariesbefall in der fortgeschrittenen Nutzperiode des Milchgebisses entspricht und nicht als abnorm gelten kann. Bei zwei Kindern wurde ein ausgedehnter Kariesbefall des Milchgebisses festgestellt. Im ersten Fall betrug die verabreichte Tetracyclin-Gesamtmenge 10 g und wurde im 2. Schwangerschaftsdrittel verabreicht. Im 2. Fall waren es ca. 30 g in 2. und 3. Schwanger-

schaftsdrittel. Eventuelle Mineralisationsstörungen - durch die mütterliche Tetracyclin-Therapie bedingt - als Ursache für den erhöhten Kariesbefall sollten hier weder ausgeschlossen noch allein verantwortlich gemacht werden.

Es ist einerseits mehrfach beobachtet worden, daß Tetracycline Mineralisationsstörungen verursachen können (WALLMAN und HILTON 1962; KIENITZ 1963; WITKOP und WOLF 1963; KLINE u. M. 1964); andererseits sind fehlerhaft mineralisierte Zonen Prädilektionsstellen von Karies. Obwohl aus den Befunden der beiden vorliegenden Fälle kein allgemeingültiger Schluß gezogen werden kann, legen sie doch nahe, daß erhöhter Kariesbefall im Milchgebiß des Kindes nach einer Tetracyclin-Therapie im Zahnbildungsalter denkbar ist. Auch die Ergebnisse von KEIL (1963) stehen hierzu nicht im Widerspruch, wenn er die "Tetracyclin-Xanthodontie" als harmlose Form einer Embryopathie bezeichnet unter der Voraussetzung, daß eine hohe bzw. überhöhte Dosierung nicht stattgefunden hat. In der Literatur wird wiederholt von einem erhöhten Kariesbefall nach Tetracyclin-Gaben im Zahnbildungsalter berichtet, doch liegen u. W. keine genauen Angaben über Zahl und Ausmaß der kariösen Läsion vor, so daß keine Vergleichsmöglichkeit besteht.

Unter den 21 untersuchten Kindern waren 8, bei denen keinerlei Befunde erhoben werden konnten. Es liegt nahe, diese großen Unterschiede - entsprechend den Hinweisen, die in der Literatur gegeben wurden (WALLMAN und HILTON 1962; KIENITZ 1963; KUTSCHER u. M. 1963; KVAAL 1963; WEYMAN und PORTEOUS 1963; WITKOP und WOLF 1963; KLINE u. M. 1964; KEIL 1965) - auf das Mineralisationsalter der betreffenden Gewebe bzw. auf das Alter des Kindes, auf den Zeitpunkt der Verabfolgung und vor allem auf die insgesamt verabreichte Tetracyclin-Menge zurückzuführen. Mit Hilfe einer weiteren Aufstellung soll zunächst versucht werden, der Frage nach einer Beziehung zwischen der Intensität der Veränderungen und dem Schwangerschaftsalter zur Zeit der Medikation nachzugehen (vergl. Tabelle II).

In der Gruppe I - Kinder ohne Befund - sind insgesamt 12 Behandlungen durchgeführt worden. Davon fielen

- 5 Behandlungen in das 1. Drittel der Schwangerschaft
- 5 Behandlungen in das 2. Drittel der Schwangerschaft
- 2 Behandlungen in das 3. Drittel der Schwangerschaft.

Die Therapie wurde vorwiegend in den ersten 2 Schwangerschaftsdritteln durchgeführt. Nur eine Patientin erhielt den ersten Tetracyclin-Stoß im 3. Drittel. Bei einer weiteren Patientin wurden 2 Tetracyclin-Behandlungen so durchgeführt, daß die erste bereits im 1. Drittel lag, die zweite folgte in großem zeitlichen Abstand im 3. Drittel.

In der Gruppe IIa - Kinder mit leichten Veränderungen - fielen von insgesamt 9 Fällen

- 0 Behandlungen in das 1. Drittel
- 4 Behandlungen in das 2. Drittel
- 5 Behandlungen in das 3. Drittel.

Auffallend ist, daß in dieser Patientengruppe keine Behandlung im 1. Schwangerschaftsdrittel lag.

In der Gruppe IIb - Kinder mit starken Veränderungen - fielen insgesamt 18 Behandlungen, davon

- 4 Behandlungen in das 1. Drittel
- 7 Behandlungen in das 2. Drittel
- 7 Behandlungen in das 3. Drittel.

Von den Patientinnen, auf die die Behandlungen im 1. Schwangerschaftsdrittel entfielen, wurde eine auch im 2. Drittel behandelt; die beiden übrigen Patientinnen machten in den folgenden beiden Schwangerschaftsdritteln 3 weitere Tetracyclin-Kuren.

Aus diesen Beobachtungen kann abgeleitet werden, daß sich mit wachsender Intensität der Veränderungen der Zeitpunkt der Behandlung mehr und mehr in das letzte Drittel der Gravidität verlagert. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Resultaten der Autoren, die eine strenge Abhängigkeit vom Stadium der Mineralisation zum Zeitpunkt der Tetracyclin-Gaben fanden, im besonderen aber mit den Ergebnissen von KIENITZ (1963), KLINE u. M. (1964) und KEIL (1965).

Weiter wäre zu klären, ob auch der verabreichten Gesamtmenge eine ähnliche Bedeutung zukommt. Zunächst wäre zu prüfen, ob die Zahl der Behandlungen pro Patientin bei den Fällen der Gruppe IIb höher ist als in der Gruppe I, in der keine Befunde festgestellt wurden.

In Gruppe I machten

4 Patientinnen 1 Kur
4 Patientinnen 2 Kuren.

In Gruppe IIa wurden

4 Patientinnen 1 mal behandelt
1 Patientin 2 mal
1 Patientin 3 mal.

In der Gruppe IIb hatten

2 Patientinnen 1 Behandlung
1 Patientin 2 Behandlungen
2 Patientinnen 3 Behandlungen
2 Patientinnen 4 Behandlungen.

Die Aufstellung (siehe auch Tabelle II) verdeutlicht, daß tatsächlich bei steigender Zahl der Kuren auch die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Mundbefundes beim Kind wächst. Genauere Aussagen können mit Hilfe von Angaben über die Gesamtmenge in g gemacht werden.

Schwierigkeiten bestanden darin, daß oft zwar eine "Kur" und der Zeitpunkt der Behandlung im entsprechenden Krankenblatt vermerkt, die Gesamtmenge aber nicht angegeben war.

Der Therapie-Plan von ROST, PAUL und SEELIGER (1958) schlägt allerdings für die Tetracyclin-Behandlung der Schwangeren-Listeriose eine Dosierung von 1 g über 7 Tage vor. Dem liegen Fälle zugrunde, die der gleichen Klinik entstammen wie das zu dieser Auswertung herangezogene Patientengut. Daher kann angenommen werden, daß dieses Therapie-Schema auch der Behandlung der ausgewählten Patientinnen zugrunde gelegen hat.

Eine Abweichung bestand darin, daß die Kuren häufig über 8 Tage durchgeführt wurden, und daß in 8 von 39 Behandlungen in den ersten 2, 3 oder 4 Tagen 2 g/ die verabreicht wurden. Daraus errechnet sich eine Durchschnittsgesamtmenge von 10 g pro Behandlung, die - unter Vorbehalt - als Wert für die therapeutischen Maßnahmen gelten soll, über die genaue g-Mengen nicht notiert waren.

Zur Verdeutlichung der gegebenen Verhältnisse wurden die verabreichten Gesamtmengen in einer Darstellung wiedergegeben (vgl. Tabelle III).

Daraus geht hervor, daß die verabreichte Tetracyclin-Gesamtmenge in den Gruppen IIa und IIb durchschnittlich höher liegt als in der Gruppe I. Soweit es die Anzahl der Fälle zuläßt, kann gefolgert werden, daß die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Veränderungen am kindlichen Gebiß wächst, wenn die empfohlene Gesamtmenge von Tetracyclin (10 - 14 g) überschritten wird. Bei den Fällen ohne Befund, aber mit großer Gesamtmenge, zeigt ein Vergleich mit Tabelle II und IV, daß hohe Dosen bereits im frühen Schwangerschaftsstadium verabreicht worden sind, also zu einem Zeitpunkt, in dem der Mineralisationsprozeß des Gebisses noch nicht begonnen hatte.

Nach dieser Auswertung der zusammengetragenen Fälle läßt sich folgende Schlußfolgerung ziehen:

Pathologische Veränderungen am Milch-Gebiß häufen sich bei wiederholter Tetracyclin-Therapie, d.h. bei Verabreichung hoher Ge-

sammengen im fortgeschrittenen Schwangerschaftsalter. Die Dauer der Behandlung scheint dabei nur deshalb von Bedeutung zu sein, weil sie von den Faktoren Menge und Zeit bestimmt wird. Diese Ergebnisse werden - wie bereits im einzelnen aufgezeigt - durch die Literatur gestützt. Aussagen über die Nebenwirkungen von Oxytetracyclin können hier nicht gemacht werden, da es bei den zur Verfügung stehenden Fällen nicht zur Anwendung kam.

Im Interesse der Patienten ist es wichtig zu wissen, ob diese zum Teil schweren Veränderungen auch im bleibenden Gebiß auftreten; ob die Schäden, die im Milchgebiß angetroffen wurden, ebenfalls zu erwarten sind und mit welchen Folgen gerechnet werden muß. Deshalb soll hier auf die Verhältnisse im Wechselgebiß eingegangen werden. In dem zur Verfügung stehenden Patientengut von 21 Kindern fanden sich 6 Kinder, die am Beginn der zweiten Dentition standen.

Bei zwei Kindern, C.B. (I/1, 6 J. 2 Mo.) und M.E. (I/2, 7 J. 11 Mo.), deren Milchgebiß ohne Veränderungen geblieben war, waren die bleibenden Sechser und Einser durchgebrochen. Sie waren alle ohne Besonderheiten.

Bei dem Mädchen K.F. (IIb/7), dessen Milchgebiß total zerstört war, war $\overline{6}$ bereits im Alter von 4 Jahren und 10 Monaten durchgebrochen. Dieser bleibende Molar war ohne Auffälligkeiten.

Bei dem Kind M.L. (IIb/8) waren im Alter von 6 Jahren bereits $\frac{1/1}{6 \ 21/12 \ 6}$ durchgebrochen. An keinem der bleibenden Zähne lagen Veränderungen vor, obwohl im Milchgebiß des Mädchens erhebliche Befunde erhoben wurden.

Bei dem Jungen J.R. (IIb/9), der im Alter von 7 Jahren und 3 Monaten untersucht wurde, waren alle 4 Sechser vorhanden. Außer $\overline{6}$ hatten sie harte, weiße Höckerspitzen. Die übrigen Teile dieser Zähne waren nicht verändert. Die bleibenden, unteren Einser waren ohne Befund. Demgegenüber zeigte das Milchgebiß erhebliche Veränderungen.

Der Junge R.S. (IIb/11) wurde im Alter von 5 Jahren und 10 Monaten untersucht. Bei ihm war von den 4 Sechsjahres-Molaren nur $\overline{6}$ okklusal

hellgelb. Auch in diesem Fall wurden im Milchgebiß starke Veränderungen registriert.

In allen Fällen ist eine Tetracyclin-Therapie post partum ausgeschlossen worden.

Zusammengefaßt ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle

Anzahl der Kinder	Veränderungen im Milchgebiß	Veränderungen im bleibenden Gebiß
2	nein	nein
2	ja	nein
2	ja	ja

Die Mütter der beiden Kinder, die leichte Veränderungen an bleibenden Zähnen zeigten, waren in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit Tetracyclin behandelt worden, und zwar die Patientin U.R. in mens V, VIII und IX, die Patientin I.S. in mens VII und IX.

In keinem Fall konnten Veränderungen an bleibenden Frontzähnen beobachtet werden, sondern nur an den Sechsjahres-Molaren. In je einem Fall wurden Hypoplasien und Verfärbungen an Sechsern beobachtet, und zwar an den Höckerspitzen bzw. an der Okklusalfäche. Die Lokalisation entspricht genau dem Bezirk, der als einziger Teil des bleibenden Gebisses intrauterin mineralisiert wird. Ähnliche Befunde sind in der Literatur berichtet worden (WITKOP und WOLF 1963; KVAAL 1965).

Abschließend kann gesagt werden, daß - entsprechend den ausgewerteten Fällen - Veränderungen am bleibenden Gebiß nach mütterlicher Tetracyclin-Therapie in graviditate nur vereinzelt auftreten. Diese Veränderungen sind geringgradig und nur auf die bleibenden 1. Molaren beschränkt. Es ist abzusehen, daß sie nicht zu schweren Folgen führen

können wie ähnliche Erscheinungen im Milchgebiß.

Aus den vorstehenden Ausführungen ergeben sich therapeutische Konsequenzen:

Die Tetracyclin-Therapie in graviditate zeigt folgende Nebenwirkungen am Gebiß:

- a. Verfärbungen
- b. Hypoplasie und u. U. verstärkten
- c. Kariesbefall.

Daraus geht hervor, daß im Interesse der Entwicklung und Erhaltung eines normalen, kindlichen Gebisses eine Tetracyclin-Verabreichung in der gefährdeten Zeit während der Schwangerschaft im 4. - 9. Monat und im Kindesalter zu vermeiden ist. Andererseits steigen die Listeria-Titer häufig zu Beginn einer Schwangerschaft an. Die Folgen unbehandelter Listeriose:

- a. Aborte
- b. Fehl- und Totgeburten
- c. Neugeborenen-Listeriose in Form von Granulomatosis infantiseptica oder Meningoencephalitis,

sind aber so schwerwiegend, daß eine Therapie bei der Mutter auch schon im Verdachtsfalle strengstens indiziert ist.

Da Tetracyclin als das wirksamste Listeriose-Therapeutikum bekannt und erprobt ist (ROST, PAUL, SEELIGER 1958; SEELIGER 1961, ERDMANN 1963), sollte man bestrebt sein, durch Wahl des Zeitpunktes der Behandlung und durch Festlegung einer tragbaren Gesamtmenge die Nebenwirkungen am kindlichen Gebiß möglichst zu reduzieren. Dabei dürfte entsprechend den Untersuchungsergebnissen als Richtlinie gelten, daß die zu erwartenden Nebenwirkungen am geringsten sind, wenn die Therapie

1. am Anfang der Schwangerschaft,

2. mit therapeutisch wirksamen Mindestdosen durchgeführt wird und wenn
3. die erforderliche Sicherheitskur die 1. Schwangerschaftshälfte möglichst nicht überschreitet.

Da Listeriose-Titer am Beginn der zweiten Schwangerschaftshälfte (mens V) ansteigen können (ROST, PAUL, SEELIGER 1958), dürfte die strenge Durchführung dieser Richtlinien in der Praxis nicht immer möglich sein. Inwieweit diesen Forderungen in den einzelnen Fällen trotzdem entsprochen werden kann, steht dabei im Ermessen des Frauenarztes.

Dabei bleibt die Frage offen, inwieweit eine Reduktion der beschriebenen Nebenwirkungen durch breitere Anwendung von Oxytetracyclin und vielleicht auch des Erythromycins das sich im Experiment (HOLL und SEELIGER 1962) als äußerst listerien-wirksam erwies, erreicht werden kann. Weiterhin sind neuerdings die therapeutischen Erfolge mit Ampicillin zu bedenken.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung bei C.B. (I/1), bei deren Mutter eine 2. Tetracyclin-Behandlung im 3. Schwangerschaftsdrittel zugunsten des Erythromycins vermieden wurde. Bei dem Mädchen konnten weder Verfärbungen noch Hypoplasien oder verstärkter Kariesbefall festgestellt werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach Tetracyclin-Behandlung in graviditate kommt es zu Verfärbungen im Milchgebiß, die mit Hypoplasien und verstärktem Kariesbefall vergesellschaftet sein können. Diese Veränderungen häufen sich, wenn wiederholt Tetracyclin-Behandlungen im fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadium durchgeführt werden.

Im bleibenden Gebiß wurden Verfärbungen bzw. Hypoplasien nur vereinzelt an der Okklusionsfläche bzw. an den Höckerspitzen der 1. bleibenden Molaren gefunden.

Die Ursache der Verfärbungen liegt in der Entstehung eines Tetracyclin-Calcium-Phosphat-Komplexes, der in die Teile der Zähne eingelagert wird, die sich gerade im Stadium der Mineralisation befinden. Es werden Möglichkeiten aufgezeigt, diese unerwünschten Nebenwirkungen am kindlichen Gebiß zu vermeiden.

F. ANHANG (TABELLEN)

Tabelle I

Zeitpunkt der Verabfolgung, Gesamtmenge und Präparat

a) Gruppe I

Ohne Befund

a. Name	b. mens									c. Gesamt- menge in g	d. Präp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1. M.B.			3						8	21	A M(+E)
2. A.E.		2					6			24	A Au
3. J.E.			3		5					14	A T
4. E.H.								7/8		7	A
5. S.K.		2								7	A S
6. H.K.				4						8,5	S
7. M.M.							6			8	A
8. L.S.			3		5					13,5	A

b) Gruppe I

Leichte Ver-
änderungen

Befund

a. Name	b. mens									c. Gesamt- menge in g	d. Präp.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1. J.D.							7	8	9	30	A
2. A.K.				4/5						22	A
3. R.M.									9	12	S
4. R.M.				4		6				13,25	A
5. M.St.									9	3,75	A
6. R.W.					5					14	Au

Gruppe II

Schwere Ver-
änderungen

7. A.F.				4						10	A
8. A.L.									9	7	A
9. U.R.					5			8	9	19,25	A T
10. I.R.		2		4		6	7			40	A
11. I.S.							7		9	15	A
12. M.S.		2	3		5					23,9	L S
13. H.V.	1			4		6	7			45	A T

Zeichenerklärung:

A	Achromycin (R)	S	Supramycin (R)
Au	Aureomycin (R)	T	Tetracyclin (Präparat unbekannt)
L	Ledermycin (R)	E	Erythromycin (R)
M	Mystecilin (R)		

Tabelle II

Korrelation von Zeitpunkt der Tetracyclin-Verabfolgung (mens) und Fallgruppen, geordnet nach steigender Intensität der Verfärbung (I ohne, IIa leichte, IIb schwere Veränderungen)

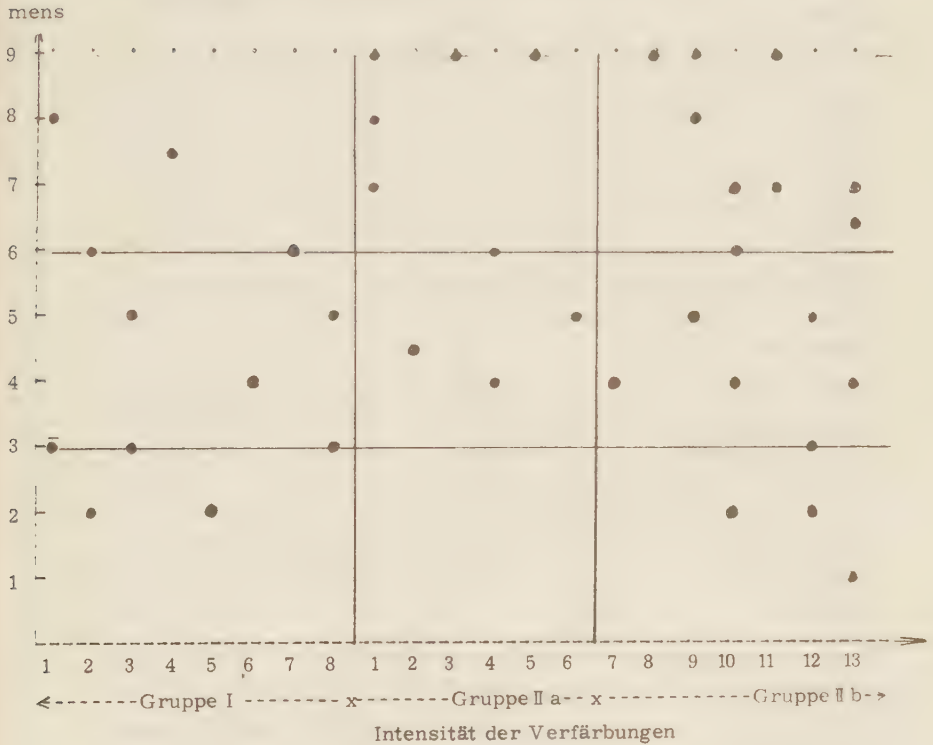


Tabelle III

Übersicht über die verabreichten Gesamtmengen

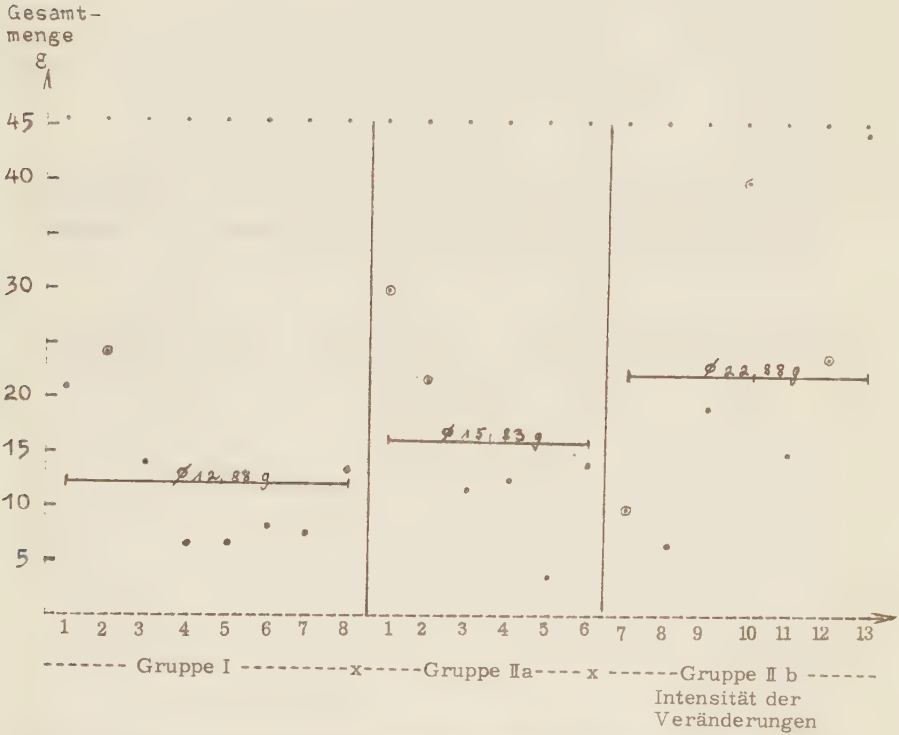
		1. Drittel	2. Drittel	3. Drittel	Menge in g	Anzahl der Behandlungen
Gruppe I						
M. B.	1	10	A	11	M 21	2
A. E.	2	14	A	10	A• 24	2
I. E.	3	7	T 7	A	14	2
E. H.	4			7	A 7	1
S. K.	5	7,0	A S		7	1
H. K.	6		8,5	S	8,5	1
M. M.	7		8	A	8	1
L. S.	8	6	A 7,5	A	13,5	2
Gruppe IIa						
I. D.	1			30	A• 30	3
A. K.	2		12	A 10	A• 22	2
R. M.	3			12	A 12	1
R. M.	4		13,25	A	13,25	1
M. St.	5			3,75	A 3,75	1
R. W.	6			14	Au 14	1
Gruppe IIb						
A. F.	7		10	A•	10	1
A. L.	8			7	A 7	1
U. R.	9		4	T 15,25	A 19,25	3
I. R.	10	10	A• 20	A• 10	A• 40	
I. S.	11			15	A 15	2
M. S.	12	13,9	L S 10	S•	23,9	3
H. V.	13	24	T 12	T 9	T 45	4

(Die mit • versehenen Werte sind ergänzungsweise eingefügte Mittelwerte, s. Text)

Zeichenerklärung: A Achromycin (R) T Tetracyclin (Präparat
 Au Aureomycin (R) S Supramycin unbekannt
 L Ledermycin (R)
 M Mysteclicin (R)

Tabelle IV

Korrelation der Gesamtmenge des verabreichten Tetracyclins (g)
und Fallgruppen, geordnet nach steigender Intensität der Verfärbun-
gen (I ohne, IIa leichte, IIb schwere Veränderungen) ohne Berück-
sichtigung des Zeitpunktes



(Die mit o gekennzeichneten Werte enthalten zugefügte Mittelwerte, s. Text)

Herrn Professor Dr. Seeliger, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt hat, möchte ich aufrichtig danken für den beständigen Rat und seine wissenschaftliche Führung.

Herrn Professor Dr. Naujoks danke ich für seine wertvollen Hinweise und die Bereitschaft zur Übernahme des Korreferates.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKER, R. und K. SCHREIER: Erfahrung mit der Chloramphenicol-Behandlung von 3648 Patienten einer Kinderklinik
Med. Klinik, 57 (1962), 474 - 480
2. ADLER, D.K.: Tetracycline and yellow teeth
J. Amer. Med. Ass. 184 (1963) 600
3. AKTINSON, H.F. und J.K. HARCOURT: Tetracycline in human dentin
Nature 195 (1962), 508 - 509
4. ALBERT, A.: Avidity of terramycin and aureomycin for medalllic cations
Nature 172 (1953) 201
5. ALEX, R. und J. POTEL: Listeriose und Schwangerschaft
Geburtsh. u. Frauenhkl. 13 (1953) 651 - 659
6. ALEX, R. und J. POTEL: Geburtshilfliche Erfahrungen nach Listeria-infektionen
Geburtsh. u. Frauenhkl. 16 (1956) 1002 - 1008
7. ANDRÉ, T.: Studies on the distribution of tritium - labeled dihydrostreptomycin and tetracycline in the body
Acta Radiol, Stockh., 142 (1959) 1 - 89
8. ANTALOWSKA, Z.: Verfärbung der Zähne nach Verabreichung der Tetracyclinantibiotika
Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 19 (1964) 611 - 615
9. BEVELANDER, G.: Effects of tetracycline
Brit. Med. J. 1963/I, 84
10. BEVELANDER, G. und R. J. GOSS: Influence of tetracycline on calcification in normal and regenerating teleost scales
Nature 193 (1962) 1098 - 1099
11. BEVELANDER, G., H. NAKAHARA, G.K. ROLLE: Inhibition of skeletal formation in the chick embryo following administration of Tetracycline
Nature 184 (1959) 728

12. BEVELANDER, G.,
H. NAKAHARA,
G.K. ROLLE: Devel. Biol. 2 (1960) 298
ref. WALLMAN und HILTON, Lancet
(1962) 720
13. BEVELANDER, G.,
G.K. ROLLE,
S.Q. COHLAN: The effect of the administration of tetra-
cycline on the development of teeth
J. Dent. Res. 40 (1961) 1020
14. BRUYSKE, D.A.,
H.J. EISNER,
R.G. KELLY: Concentration of tetracycline and chlor-
tetracycline in bone
J. Pharmacol. exp. Ther. 130 (1960) 150
15. COHLAN, S.Q.,
G. BEVELANDER,
H. BROSS: Effect of tetracycline on bone growth in
the premature infant
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
(1961) 340
16. COHLAN, S.Q.: Med. World News, 3 (1962) 44
ref. Selecta 4 (1963) 110
17. DAVIES, P.A.,
K. LITTLE,
W. AHERNE: Tetracyclines and yellow teeth
Lancet 1962/I, 743
18. DETMOLD, J.G. und
H. GIRGENSOHN: Listeriose bei Neugeborenen als Folge der
diaplacentaren Infektion mit Listeria in-
fantiseptica
Geburtsh. Frauenhkl. 14 (1954) 1125 - 1131
19. DOWLING, H.F. und
M.H. LEPPER: Hepatic reactions to tetracycline
J. Amer. Med. Ass. 188 (1964) 307
20. EGER, W.: Der Mineralisationsvorgang des Knochen-
gewebes und seine Störungen
Verhdlg. Dtsch. orthop. Gesellschaft,
48. Kongreß 1960, Beilageheft zu Bd. 94
der Zeitschr. Orthop. (1960) 129 - 151
21. EGER, W.: Kalziumnachweis und Mineralisation des
Knochengewebes
Verhdlg. Dtsch. Gesellschaft Patholog.
47. Tagung (1963) 54 - 69
22. EGER, W.,
H. KÄMMERER,
G. BOTHMANN: Experimentelle Beiträge zur Tetracyclin-
Ablagerung in den Zähnen
Dtsch. zahnärztl. Zschr. 20 (1965) 828-839
23. ERDMANN, G.: Die Klinik der pränatalen Infektion durch
List. mon.
Ärzt. Wschr., 12 (1957) 32 f.

24. ERDMANN, G.: Listeriose
Handb. d. Kinderhkl., 5 (1963) 543 - 554
25. FILIPPI, B. und V. MELA: Malformazioni congenite facciali e degli arti da tetracyclina
Minerva. chir. 12 (1957) 1106 - 1110
26. FINERMANN, G.A.M. und R.A. MILCH: In vitro binding of tetracyclines to calcium
Nature 198 (1963) 486 - 487
27. GROSEZ, J.P.: Lamicroscopie de fluorescence dans l'étude du remaniement haversien
Arch. Biol. 70 (1959) 169 - 178
28. GRON, P. und L.B. JOHANNSEN: Fluorescence of tetracycline antibiotics in dentin
Acta odontol. scand. 19 (1961) 79 - 85
29. HAGEMANN, U. und H. SIMON: Fruchttod und Frühgeburt durch displacentaire Listerieninfektion
Geburtsh. u. Frauenhkl. 13 (1953) 1089 - 1095
30. HARRIS, W.H.: A microscopic method of determining rates of bone growth
Nature 188 (1960) 1038 - 1039
31. HOLL, K.M. und H.P. SEELIGER: Zur Antibiotika- und Sulfonamid-Empfindlichkeit von List. monocytogenes
Ärztl. Forschg. 16 (1962) 44 - 52
32. JUSTIN-BESANÇON, L., A. CORNET, P. BARBIER, G. MEURGUE: Degestive manifestation of moniliasis after antibiotic therapy
Sem. Hôp. Paris 33 (1957) 1317 - 1323
33. KÄHLER, H.J.: Kritische Beurteilung der Blutschäden durch Chloramphenicol
Der Internist 3 (1962) 437 - 446
34. KEIL, A.: Tetrazyklin-Fluoreszenzmikroskopie insbesondere der Zähne
Leitz - Mitteilungen 3 (1965) 83 - 86
35. KEIL, A. und H. FREERK: Untersuchungen der Tetrazyklinverfärbung wachsender Zähne und Kiefer
Wien. tierärztl. Monatsschr. 50 (1963) 350 - 357

36. KIENITZ, M.: Briefl. Mittlg. vom 26.8.1963
37. KIENITZ, M.: Kurzberichte zur Herbsttagung der Rhein.-Westf. Kinderärzte-Vereinigung, Düsseldorf, 9.11.1963
38. KIENITZ, M.: Tetracycline
in: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter
Hrsg.: Marget, W. und Kienitz, M.
Thieme Verl., Stuttgart 1964, 229 - 233
39. KIENITZ, M.: Tetracycline in Knochen und Zähnen
Dtsch. med. Wschr. 29 (1965) 1298 - 1302
40. KIENITZ, M.: Zahnveränderungen nach Tetracyclin-
therapie
Pädiatr. prax. 5 (1966) 347 - 353
41. KLINE, A.M.,
R.J. BLATTNER,
M. LUNIN: Transplacental effect of tetracycline on
teeth
J. Amer. Med. Ass. 188 (1964) 178
42. KOHN, K.W.: Mediation of divalent metal ions in the
binding of tetracycline to macromolecules
Nature 191 (1961) 1156 - 1158
43. KUEMMERLE, H.P.,
A. SENN,
P. RENTCHNIK,
N. GOOSENS: Antibiotika
in: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen,
Thieme Verl., Stuttgart 1960, 335 - 361
44. KVAAL, K.: Tetracyclines bivirkninger på tenner og
knokler hos barn
Tidskr. for norske lægeforen.
85 (1965) 181 - 184
45. KRÄUBIG, H. und
T. RIDSTEDT: Einige geburtshilfliche Aspekte zur
Listeriose-Infektion
Geburtsh. u. Frauenhkl., 24 (1964)
195 - 203
46. KUTSCHER, A.H.,
E.V. ZEGARELLI,
H.M. TOVELL,
B. HOCHBERG: Discoloration of teeth induced by tetracycline
administered ante partum
J. Amer. Med. Ass. 184 (1963) 586

47. LANGER, H.: Die Bedeutung der Toxoplasmose und Listeriose für den Geburtshelfer Geburtsh. u. Frauenhbk. 19 (1959) 884 - 886
48. LEWIS, C.N.,
L. R. PUTNAM,
F. D. HENDRICKS,
I. KERLAN,
H. WEICH: Chloramphenicol in relation to blood dyscrasias with observations on other drugs Antibiot. Chemoth. 2 (1952) 601
49. LINZENMEIER, G. und
H. SEELIGER: Die In-vitro-Empfindlichkeit von List. monocytogenes gegen Sulfonamide und Antibiotika Zbl. Bakt. I. O., 160 (1954) 543 - 558
50. MILCH, R.A.,
D. P. RALL,
J. E. TOBIE: Bone localisation of the tetracyclines J. Nat. Cancer Inst. 19 (1957) 87 - 92
51. MILCH, R.A.,
D. P. RALL,
J. E. TOBIE: Fluorescence of tetracycline antibiotica in bone J. Bone and Joint 40 a (1958) 897 - 910
52. MILLER, J.: (Letter) Lancet 1962/I, 1072
53. MILLER, J.: Tetracyclines in teeth and bone Lancet 1962/I, 1072
54. NYSTRÖM, K.G. und
K.G. KARLSSON: Sensitivity of List. monocytogenes in vitro to different Antibiotics and Chemotherapeutics Acta Paed. 50 (1961) 113 - 116
55. ORTEL, S.: Die Wirkung von Antibiotika (Penicillin, Streptomycin, Cloronitrin, Aureomycin, Terramycin) an der mit List. monocytogenes infizierten Maus Z. Immun. Forschg. 122 (1955) 122 - 130
56. OWEN, L.N.: Fluorescence of tetracyclines in bone tumors normal bone and teeth Nature 190 (1961) 500 - 502
57. OWEN, L.N.: The effects of administering tetracyclines to young dogs with particular reference to localization of the drugs in the teeth Arch. oral. Bibl. 8 (1963) 715 - 727

58. PECK, S.M. und F.F. FELDMANN: Sensitivity reactions to aureomycin
J. Amer. Med. Ass. 142 (1950) 1137
59. POHLMANN, D. und W. BOESE: Zur Klinik der Listeriose unter beoende-
rer Berücksichtigung der Therapie
Med. Welt 52 (1954) 1748 1755
60. PORTEOUS, R. und J. WEYMAN: Tetracyclines and yellow teeth
Lancet Nr. 7234 (1962) 861
61. POTEL, J.: Über die diaplacentare Übertragung von
Lis. infantiseptica
Wissensch. Z. d. Univ. Halle, II,
(1952/53) H. 1
62. RAPPAPORT, F., M. RABINOVITZ,
R. TOAFF, N. KROCHNIK: Genital Listeriosis as a cause of repeated
abortion
Lancet 1960/I, 1273
63. REGNA, P.P., J.A. SOLOMONS,
K. MURAL, A.E. TIMRECK,
K.J. BRUNINGS, W.A. LAZIER: The isolation and general properties of
terramycin and terramycin salts
J. Amer. Chem. Soc. 73 (1951) 4211
64. REICHENBACH, E.: Die Gebißentwicklung
in: HOFER u.a., Lehrb. d. Zahnhlk. 2
(1952), 2. Aufl., 621 - 641
65. RENDLE-SHORT, T.J.: Tetracycline in teeth and bone
Lancet 1962/I, 1188
66. ROLLE, G.K., G. BEVELANDER,
H. FISHER: Appearance and persistence of tetracycline
induced fluorescence in the bone of
embryonic and growing Chicks
Amer. J. vet. Res. 23 (1962) 315
67. ROST, H.F.: Therapie der Listeriose in der Schwanger-
schaft
Therapiewoche 12 (1962) 276
68. ROST, H.F., H. PAUL, H.P.R. SEELIGER: Habituelier Abort und Listeriose
Dtsch. Med. Wschr.
83 (1958) 1893 - 1897
83 (1958) 1934 - 1937
69. SEELIGER, H.P.R.: a) Listeriose, Barth, Leipzig 1958
b) Listeriosis, Karger, Basel 1961

70. SEELIGER, H.P.R.: Zur Bedeutung, Erkennung und Therapie der menschlichen Listeriose
Landarzt, 1961, 1100 - 1104
71. SEELIGER, H.P.R.: Listeriose
in: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter
Hrsg.: Marget, W. und Kienitz, M.
Thieme Verl. Stuttgart 1964, 204 - 211
72. SEELIGER, H.P.R.,
M.C.PLAB,
F.SULZBACHER: Listeriose - Therapie im Tierexperiment
Antimicrobial Agents Ann. (1960) 240
73. SEELIGER, H.P.R.,
I.WINKHAUS,
L.ANDRIES,
A.VIEBAHN: Die Isolierung von List. monocytogenes aus Stuhl-, Klärschlamm und Erdproben mit einem Hinweis auf die Epidemiologie der Listeriose
Z. Path. Mikrob. 28 (1965) 590 - 601
74. SCHWACHMANN, H. und
A.SCHUSTER: The tetracyclines
Pediatr. Clin. North America
Antimicrobial Therapy (1956) 295 - 303
75. SCHWACHMANN, H.,
E.F.FEKETE,
L.L.KULCZYCKI,
G.E.FOLEY: The effect of longterm antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis of the pancreas
Antibiot. Ann. (1958 - 1959) 692 - 699
76. SPITZY, K.H.: Fortschritte der Tetracyclin-Forschung
Antib. Chemoth. 10 (1962) 193 - 334
77. STOREY, E.: Tetracycline antibiotics and their effects on calcified and non calcified tissues
Australian Ann. Med. 12 (1963) 325 - 332
78. SWALLOW, I.N.: Discoloration of primary dentition after maternal tetracycline ingestion in pregnancy
Lancet 1964/II, 611
79. WALLMAN, I.S. und
H.B.HILTON: in: Letters to the Editor
Lancet 1962/II, 720 - 721
80. WALLMAN, I.S. und
H.B.HILTON: Teeth pigmented by tetracyclines
Lancet 1962/I, 827 - 829
81. WALTER, A.M. und
L.HEILMEYER: Tetracycline
Antibiotica - Fibel, Thieme Verl.,
Stuttgart, 1.Aufl. 1954, 77 - 102

82. WANNENMACHER, E.: Die Entwicklung der Zähne
Entwicklungsperioden und Durchbruch
der Zähne
in: Hofer u.a., Lehrb. d. Zahnhlk., 2
(1952), 2. Aufl., 3 - 28
83. WANNENMACHER, E.: Karies und ihre Entstehungsbedingungen
in: Hofer u.a., Lehrb. d. Zahnhlk., 2,
(1952), 2. Aufl., 43
84. WEYMAN, J. und J.R. PORTEOUS: Discoloration of teeth possibly due to
administration of tetracyclines:
a preliminary report
Brit. Dent. J. 113 (1962) 51 - 54
85. WITKOP, C.J. jr. und R.O. WOLF: Hypoplasia and intrinsic staining of enamel
following tetracycline therapy
J. Amer. Med. Ass. 185, (1963), 1008-1011
86. ZEGARELLI, E.V., C.R. DENNING,
A.M. KUTSCHER,
F. TUOTI, P.A.
DI SANT'AGNESE: Tooth discoloration
in cystic fibrosis
Paediatrics 26, (1960) 1050
87. ZEGARELLI, E.V., C.R. DENNING,
H. KUTSCHER,
R. SAPORITO,
T.W. SLAUGHTER,
B. FAHN: Coloration of teeth in patients with cystic
fibrosis of the pancreas
Oral Surg., Med., Path. 15 (1962), 929

Lebenslauf

Am 8. März 1940 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. med. dent. Johannes Lechner und seiner Ehefrau Dr. med. dent. Anneliese Lechner, geb. Stolze, in Görlitz geboren.

Ich besuchte die Oberschule in Reichenbach (Oberlausitz) und legte nach meiner Übersiedlung in die Bundesrepublik am Staatlichen naturwissenschaftlichen Gymnasium in Wuppertal-Elberfeld am 23. Oktober 1958 die Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1959 bis zum Sommersemester 1964 studierte ich Zahnheilkunde an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, wo ich am 4. November 1961 meine zahnärztliche Vorprüfung ablegte. Nach Bestehen meines Staatsexamens am 11. Juli 1964 heiratete ich am 31. August 1964 in Ratingen.

Während meines ersten Berufsjahres arbeitete ich in einer Kassenpraxis in Weisweiler bei Aachen. Seit dem 1. September 1965 bin ich als Assistentin an der Volkszahnklinik des Kantons Basel-Stadt, Schweiz, tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Gerda Rönke

OFFSETDRUCK GUGEL
Würzburg, Burkarderstr. 9